Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 259 del 4 novembre 2004 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Giovedì, 4 novembre 2004** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

AVVISO AGLI ABBONATI

Dal 4 ottobre vengono resi noti nelle ultime pagine della *Gazzetta Ufficiale* i canoni di abbonamento per l'anno 2005. Contemporaneamente sono state spedite le offerte di rinnovo agli abbonati, complete di bollettini postali premarcati *(di colore rosso)* per la conferma dell'abbonamento stesso. Si pregano i signori abbonati di far uso di tali bollettini e di utilizzare invece quelli prestampati di colore nero solo per segnalare eventuali variazioni.

Si rammenta che la campagna di abbonamento avrà termine il 31 gennaio 2005 e che la sospensione degli invii agli abbonati, che entro tale data non avranno corrisposto i relativi canoni, avrà effetto dal 28 febbraio 2005.

Si pregano comunque gli abbonati che non intendano effettuare il rinnovo per il 2005 di darne comunicazione via fax al Settore Gestione *Gazzetta Ufficiale* (n. 06-8508-2520) ovvero al proprio fornitore.

N. 162

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 29 ottobre 2004.

Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF).

S O M M A R I O

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 29 ottobre 2004.

Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF).

IL DIRETTORE GENERALE

VISTI gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

VISTO l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003 n. 269 convertito nella legge 24 novembre 2003 n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTO il decreto del Ministro della Salute di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e Finanze n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

VISTO il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

VISTA la legge 15 luglio 2002, n.145;

VISTO il Decreto del Ministro della Salute 30 aprile 2004 di nomina del Dott. Nello Martini in qualità di Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del Registro Visti semplici dell'Ufficio Centrale di bilancio presso il Ministero della salute;

VISTO il provvedimento 30 dicembre 1993, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.306 del 31 dicembre 1993, relativo alla riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art.8, comma 10, della Legge 24 dicembre 1993, n.537, nel quale sono state previste anche le «*note relative alla prescrizione e modalità di controllo delle confezioni riclassificate*», modificato ed integrato con successivi provvedimenti;

VISTO l'art.1, comma 4, del Decreto Legge 20 giugno 1996, n. 323 convertito con modificazioni dalla Legge 8 agosto 1996, n.425, che stabilisce tra l'altro che «*…la prescrizione dei medicinali rimborsabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale sia conforme alle condizioni e alle limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco…* »;

VISTO il decreto del 22 dicembre 2000 "Revisione delle "note" riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni ", pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2001, integrato e modificato con il successivo decreto 8 giugno 2001 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 179 del 3 agosto 2001;

RITENUTO di dover provvedere, alla luce delle attuali conoscenze tecnico-scientifiche, per le motivazioni e secondo la metodologia descritte nell'Allegato 1 al presente decreto, alla revisione delle «note» sopracitate ;

RITENUTO opportuno eliminare le note sui medicinali che non rispondono più ai criteri descritti nell'Allegato 1 e introdurre note nuove riguardanti i principi attivi che, al contrario, li rispecchiano;

RITENUTO di dover provvedere alla riclassificazione di alcuni medicinali ;

RITENUTO di dover specificare in apposito elenco (Allegato 2) i medicinali per i quali sussistono le condizioni di impiego clinico e di setting assistenziale compatibili con la distribuzione diretta ovvero con forme alternative di distribuzione che garantiscono uno specifico monitoraggio dei consumi e la cui adozione, per entità e modalità, dipende dall'assetto normativo, dalle scelte organizzative e dalle strategie assistenziali definite e assunte da ciascuna Regione e Provincia Autonoma;

VISTA la deliberazione assunta, nella seduta del 9-10 marzo 2004, dalla Commissione Unica del Farmaco a conclusione di un'attività complessa e puntuale;

VISTA la successiva ratifica delle "note" assunta dalla Commissione Consultiva Tecnico Scientifica, nella seduta del 14 – 15 settembre 2004 ;

VISTE le ordinanze del Ministro della Salute del 24 febbraio 2004 e del 25 giugno 2004, concernenti la "Rimborsabilità e modalità di prescrizione dei medicinali antistaminici";

VISTA la deliberazione n. 2 in data 13 ottobre 2004 con cui il Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco approva su proposta del Direttore Generale il documento di "Revisione delle note CUF";

DETERMINA

Art.1

I principi attivi con i relativi medicinali, attualmente commercializzati, ciascuno per le indicazioni già autorizzate, sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale alle condizioni indicate nelle «note» riportate nell' Allegato 3, che costituisce parte integrante del presente provvedimento.

Art.2

Sono abolite le seguenti note, di cui al provvedimento 30 dicembre 1993 e successive modificazioni ed integrazioni :

- Nota n. 48 bis
- Nota n. 55 bis
- Nota n. 58.

Art.3

I medicinali di seguito indicati, a base dei principi attivi Ranitidina, Sildenafil e Interferone, sono riclassificati in classe C :

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA' MEDICINALE	DITTA	N. AIC	CONFEZIONE
Ranitidina	PYLORID	Glaxo Group Ltd	031986019 M	14 compresse 400 mg
Ranitidina	PYLORID	Glaxo Group Ltd	031986021 M	28 compresse 400 mg
Ranitidina	ELICODIL	Menarini Industrie Sud	032083014 M	14 compresse 400 mg
Ranitidina	ELICODIL	Menarini Industrie Sud	032083026 M	28 compresse 400 mg
Sildenafil	PATREX	Pfizer Limited UK	034077026 E	4 compresse rivestite con film 25 mg
Sildenafil	PATREX	Pfizer Limited UK	034077065 E	4 compresse rivestite con film 50 mg
Sildenafil	PATREX	Pfizer Limited UK	0340770103 E	4 compresse rivestite con film 100 mg
Sildenafil	VIAGRA	Pfizer Limited UK	034076024 E	4 compresse rivestite con film 25 mg
Sildenafil	VIAGRA	Pfizer Limited UK	034076063 E	4 compresse rivestite con film 50 mg
Sildenafil	VIAGRA	Pfizer Limited UK	0340760101 E	4 compresse rivestite con film 100 mg
Interferone beta ricombinante	SEROBIF	Industria Farmaceutica Serono spa	028698064	1.000.000 u.i. polvere e solvente per soluzione iniettabile 3 flaconcini di polvere + 3 fiale solvente 1 ml
Interferone beta ricombinante	SEROBIF	Industria Farmaceutica Serono spa	028698076	3.000.000 u.i. polvere e solvente per soluzione iniettabile 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 2 ml
Interferone beta ricombinante	SEROBIF	Industria Farmaceutica Serono spa	028698088	3.000.000 u.i. polvere e solvente per soluzione iniettabile 3 flaconcini polvere + 3 fiale solvente 2 ml

Art.4

Il medicinale, a base del principio attivo Ossibutinina, è riclassificato in classe A con nota n. 87 come di seguito indicato:

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA' MEDICINALE	DITTA	N. AIC	CONFEZIONE	PREZZO
Oxibutinina	OSSIBUTININA CLORIDRATO MERCK GENERICS	Merck Generics Italia spa	034261026 M	30 compresse 5 mg in contenitore	€ 7,00
Oxibutinina	OSSIBUTININA CLORIDRATO MERCK GENERICS	Merck Generics Italia spa	034261115 M	30 compresse 5 mg in blister	€ 7,00

Art.5

I medicinali, a base dei principi attivi Cefotetan e Cefotaxima, sono riclassificati in classe A con nota n. 55 come di seguito indicato:

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA' MEDICINALE	DITTA	N. AIC	CONFEZIONE	PREZZO
Cefotetan	APATEF	AstraZeneca spa	026312025	1 g/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 2 ml	€ 8,82
cefoxitina	CEFOCICLIN	Francia farmaceutici Industria Farmaco Biologica srl	025507017	1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 2 ml	€ 4,80
Cefoxitina	MEFOXIN	Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret	024027017	1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 2 ml	€ 5,48

Art.6

I medicinali antistaminici elencati nell' Allegato 4 sono riclassificati in classe A nota n. 89.

Art.7

1. La presente determinazione sostituisce i precedenti provvedimenti di approvazione ed aggiornamento delle "note" relative ai medicinali dispensabili con oneri a carico del Servizio Sanitario nazionale, ivi compresi gli allegati parte integrante degli stessi.
2. Per le confezioni dei medicinali a base dei principi attivi elencati nell'Allegato 3, di cui all'articolo 1 , già classificati in classe A ma non attualmente commercializzate, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine dell'applicazione della presente determinazione, devono far pervenire presso l'Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Prezzi e Rimborso - un'apposita proposta di prezzo prima della data di immissione in commercio del prodotto.
3. Per le confezioni attualmente non in commercio relative ai medicinali, aventi stesso principio attivo, dosaggio, forma farmaceutica e numero di unità posologiche, di quelli riclassificati in classe A di cui ai precedenti articoli 4 e 5, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine dell'applicazione della presente determinazione, devono far pervenire presso l'Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Prezzi e Rimborso - un'apposita domanda di riclassificazione e proposta di prezzo prima della data di immissione in commercio del prodotto.
4. La presente determinazione è pubblicata in Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana ed entra in vigore il quindicesimo giorno successivo dalla sua pubblicazione.

IL DIRETTORE GENERALE
(Dott. Nello Martini)

ALLEGATO 1

NOTE AIFA 2004

(REVISIONE DELLE NOTE CUF)

Premessa

La classificazione dei medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale carico del Servizio sanitario nazionale, è stata realizzata con la Legge 24 dicembre 1993, n. 537 e con conseguenti provvedimenti applicativi del Ministero della Salute. La Commissione Unica del Farmaco (CUF) è stata investita del compito e della responsabilità di elaborare i testi di tali provvedimenti applicativi.

Con i provvedimenti «Revisione delle note» del 7 agosto 1998, la CUF ha riesaminato e modificato la prima edizione delle Note.

Nel corso degli ultimi anni, con vari provvedimenti, le Note sono state ulteriormente modificate e integrate.

Si è reso pertanto necessario procedere a questa terza revisione complessiva delle Note CUF, che ha richiesto un lungo e approfondito lavoro di revisione della letteratura scientifica.

Revisione periodica delle «Note CUF»

La revisione periodica delle «Note CUF» ha il duplice obiettivo di adeguare tempestivamente il contenuto delle Note all'evoluzione delle conoscenze – fatti salvi eventuali casi di motivata urgenza che esigano un adeguamento immediato – e di evitare continui aggiornamenti in tempi imprevedibili.

Come più volte precisato, la CUF ribadisce che le «Note» si caratterizzano come strumenti di indirizzo volti a definire, quando opportuno, gli ambiti di rimborsabilità, senza interferire con la libertà di prescrizione. In alcuni casi esse tendono a orientare le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate, rispetto a medicinali di seconda scelta che presentano un profilo di efficacia e di sicurezza meno definito.

L'elaborazione e la finalità delle «Note» non sono una anomalia nazionale; al contrario, esse sono in linea con la prassi di autorità regolatorie europee e di altri paesi, rivestendo il significato di un indispensabile sostegno ad una corretta attività professionale.

Nel rispetto dei principi sopra esposti la CUF ha proceduto a questa terza revisione completa delle «Note», abolendo quelle non più attuali.

Criteri di stesura delle «Note CUF»

I criteri che hanno guidato la stesura delle Note si riferiscono in particolare ai seguenti casi:

a. quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;

b. quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;

c. quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

In ogni caso il contenuto delle note CUF non modifica, né può modificare, le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialità medicinali.

Ove viene specificato che la rimborsabilità dei medicinali inclusi nella nota è soggetta alla definizione di una diagnosi e di un piano terapeutico, si intende che quest'ultimo viene trasmesso in copia al medico di medicina generale e al settore farmaceutico della ASL di appartenenza del paziente.

Il metodo

Le note si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia.

Si fondano cioè sui risultati di sperimentazioni cliniche randomizzate, possibilmente multiple, criticamente esaminate e su una valutazione complessiva dei dati clinico-epidemiologici disponibili.

Il testo "regolatorio" di ogni singola Nota (executive summary) è accompagnato da un testo articolato dove sono riportate le motivazioni e i criteri applicativi delle singole Note e dalle voci bibliografiche essenziali, che hanno scientificamente motivato l'assunzione delle decisioni in merito.

In questa terza revisione delle Note si è posta molta attenzione a semplificare lo stile della redazione e a facilitare l'interpretazione, usando un linguaggio ed una terminologia più strettamente correlate e vicine alla pratica della medicina generale.

Il percorso

Il criterio ispiratore del percorso seguito è stato quello di creare un clima di condivisione scientifica e culturale del «sistema Note», capace di favorire una ragionata flessibilità d'uso delle note stesse e di evitare contrasti e rigidità applicative che potrebbero tradursi in disagi e inconvenienti per i pazienti.

Il percorso adottato è stato il seguente:

1. incontri propedeutici alla revisione con le organizzazioni professionali più rappresentative (Ordine dei medici e componenti mediche di medicina generale e ospedaliere, farmacisti privati e ospedalieri), finalizzati ad un confronto approfondito sulle questioni di carattere generale;
2. incontro propedeutico alla revisione con i rappresentanti di Farmindustria finalizzato all'approfondimento di questioni generali e al tema dell'informazione sui farmaci;
3. presentazione e discussione del documento elaborato dalla CUF «Revisione delle Note» con tutti i rappresentanti delle associazioni e delle istituzioni sopra indicate, prima della adozione del provvedimento definitivo.

Le novità

La revisione delle note CUF ha assunto nel tempo una modificazione sia scientifica che culturale.

Originariamente pensate come strumento di governo della spesa, le note sono progressivamente diventate strumento per assicurare la appropriatezza di impiego dei farmaci e per migliorare le strategie assistenziali.

L'attuale revisione delle note apre una "Terza fase" nel senso che alcune Note vengono collegate a progetti di ricerca di "outcome – research", legando quindi assistenza e ricerca per fare in modo che la pratica di medicina generale diventi parte strutturale del processo regolatorio.

L'esempio più emblematico di tale cambiamento è rappresentata dalla Nota 13 che introduce il criterio della adozione delle carte di rischio cardiovascolare ai fini della rimborsabilità dei farmaci, con l'obiettivo di individuare il rischio cardiovascolare assoluto in ogni singolo paziente e di istituire una adeguata strategia preventiva che colleghi stili di vita e terapie farmacologiche.

Si consolida in questo modo una metodologia che è già stata applicata con successo ai farmaci per il morbo di Alzheimer (Progetto CRONOS), all'impiego di interferone e ribavirina per l'epatite C (Progetto IMPROVE) e all'uso dei farmaci biologici nell'artrite rematoide (Progetto ANTARES).

Questa terza revisione delle Note CUF contiene cinque nuove note (Nota 9 bis – sindromi coronariche acute, Nota 79 bis – ormoni paratiroidei, Nota 85 – farmaci per il morbo di Alzheimer, Nota 87 – farmaci per l'incontinenza urinaria, Nota 89 – antistaminici), mentre tre Note sono state eliminate (Nota 48 bis- ranitidina bismuto, Nota 55 bis – aminoglicosidi inseriti nella Nota 55, nota 58 – ossigeno terapeutico in attesa di un provvedimento specifico).

Le note complessivamente sono 41 e il contenuto regolatorio e scientifico di alcune di esse risulta profondamente modificato.

Programma di verifica e formazione

L'impatto dell'applicazione del sistema delle note nell'ambito della medicina generale è sottoposto a un programma di verifica, attraverso il monitoraggio delle prescrizioni nell'ambito dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED).

E' auspicabile che sia programmata, a livello regionale e locale, un'attività di formazione sulla corretta applicazione delle note rivolta ai medici di medicina generale, ospedalieri e ai farmacisti, con l'obiettivo di promuovere comportamenti appropriati e uniformi, fra i diversi settori del SSN e in particolare dei medici ospedalieri e degli specialisti.

Le note rispecchiano gli orientamenti che risultano appropriati nell'impiego della maggior parte dei medicinali. Tuttavia, la variabilità delle patologie può determinare l'inapplicabilità di una nota al singolo paziente. In questi casi gli organismi della ASL, nella loro funzione di analisi e verifica, dovrebbero adottare un atteggiamento flessibile prendendo in considerazione non tanto il singolo caso quanto la globalità delle applicazioni in un dato contesto.

ALLEGATO 2

PHT – PRONTUARIO DELLA DISTRIBUZIONE DIRETTA
Per la presa in carico e la continuità assistenziale H (Ospedale) - T (Territorio)

Il PH-T – Prontuario della Distribuzione Diretta ovvero con forme alternative di distribuzione che garantiscono uno specifico monitoraggio dei consumi e la presa in carico e la continuità assistenziale H (Ospedale) – T (Territorio), si basa sui seguenti principi:

- La concezione e la struttura dei servizi assistenziali si è radicalmente modificata negli ultimi anni; in particolare è cambiata la organizzazione dell'ospedale, concepito come area della terapia intensiva e della criticità, mentre alla medicina territoriale viene affidata la gestione della cronicità.

- Tale modificazione concettuale e strutturale comporta la necessità di garantire una continuità assistenziale tra l'ospedale (Area intensiva) e territorio (Area della cronicità); il PH-T è concepito come strumento per assicurare tale continuità, ponendo il paziente al centro della strategia assistenziale, caratterizzata da criticità diagnostica e terapeutica e dalla esigenza di un periodico follow-up con la struttura specialistica e da accessi programmati e periodici da parte del paziente.

- In conseguenza di ciò il PH-T non scaturisce prioritariamente dalla necessità di un contenimento della spesa, ma dalla esigenza di adeguamento delle strategie assistenziali ai processi di trasformazione in Sanità, senza destrutturare l'attuale sistema distributivo intermedio e finale.

- I criteri per la definizione della lista dei farmaci inclusi nel PH-T sono quelli della diagnostica differenziale, della criticità terapeutica, del controllo periodico da parte della struttura specialistica, che determina le condizioni per una maggiore appropriatezza diagnostico-assistenziale, una verifica della compliance del paziente e uno strumento di monitoraggio del profilo di beneficio/rischio e di sorveglianza epidemiologica dei nuovi farmaci.

- Nel contesto di una adeguata procedura organizzativa, non si crea alcun disagio al paziente, ma anzi si realizza un beneficio potenziale, in quanto vengono contestualmente garantite il follow-up clinico e la distribuzione diretta del farmaco, evitando che il paziente debba recarsi alla struttura specialistica ospedaliera esclusivamente in ragione dell'accesso al farmaco.

- Coerentemente con i principi e con la logica suesposte, la lista dei farmaci inclusi nel PH-T deve essere sottoposta a revisione periodica per garantirne l'aggiornamento quando vengono a mancare le motivazioni di inclusione del farmaco nel PH-T.

- Secondo questo nuovo inquadramento vengono sostanzialmente a delinearsi tre ambiti della terapia, diversi per quanto attiene al setting assistenziale e di conseguenza alle modalità distributive:

    1. **Area H** ovvero della terapia intensiva ospedaliera, il cui strumento è il PTO (Prontuario Terapeutico Ospedaliero) e i medicinali sono distribuiti esclusivamente dalla farmacia ospedaliera ai pazienti ospedalizzati o in ospedalizzazione domiciliare.
    2. **Area H-T** ovvero della presa in carico e della continuità terapeutica, il cui strumento è il PH-T (Prontuario della Distribuzione Diretta).
    3. **Area T** ovvero della cronicità o anche di terapie a breve termine per le situazioni cliniche che non richiedono la ospedalizzazione, il cui strumento è il PFN (Prontuario Farmaceutico Nazionale) con prescrizione da parte dei MMG e PLS e distribuzione da parte delle farmacie pubbliche e private.

Il PH-T rappresenta la lista dei medicinali per i quali sussistono le condizioni di impiego clinico e di setting assistenziale compatibili con la distribuzione diretta, ma la cui adozione, per entità e modalità dei farmaci elencati, dipende dall'assetto normativo, dalle scelte organizzative e dalle strategie assistenziali definite e assunte da ciascuna Regione.

PHT- Prontuario della distribuzione diretta
per la continuità assistenziale H (Ospedale) - T (Territorio)

PATOLOGIA	ATC	PRINCIPIO ATTIVO	NOTA	P*
Acromegalia	H01CB02	Octreotide	40	P
	H01CB03	Lanreotide	40	P
Anemia mediterranea	V03AC01	Deferoxamina		P
Angioedema ereditario	B02AB03	C1-Inibitore		P
Artrite reumatoide grave	L04AA13	Leflunomide		P
Carenza primaria e secondaria di carnitina	A16AA01	Levocarnitina	8	P
Coagulopatie gravi	B02BB01	Fibrinogeno Umano		P
	B02BD01	Complesso Protrombinico Umano		P
	B02BD02	Fattore VIII di Coagulazione Naturale		P
	B02BD02	Fattore VIII di Coagulazione Ricombinante		P
	B02BD02	Moroctocog Alfa		P
	B02BD02	Octocog Alfa		P
	B02BD03	Complesso Protrombinico Antiemofilico Umano		P
	B02BD04	Fattore IX di Coagulazione Naturale		P
	B02BD05	Fattore VII di Coagulazione Naturale		P
	B02BD09	Nonacog Alfa		P
	H01BA02	Desmopressina		P
Diabete	A10AE04	Insulina glargine		P
	A10BG03	Pioglitazione		P
	A10BG02	Rosiglitazone		P
Disassuefazione da oppiacei	N07BB04	Naltrexone		
	N07BC02	Metadone		

*Diagnosi e Piano Terapeutico

PATOLOGIA	ATC	PRINCIPIO ATTIVO	NOTA	P*
Emolisi neonatale	J06BB01	Ig Umana Anti-D (Rh)		P
Epatite cronica C	J05AF05	Lamivudina	32 bis	P
	L03AB01	Interferone Alfa Naturale	32	P
	L03AB04	Interferone Alfa-2a	32	P
	L03AB05	Interferone Alfa-2b	32	P
	L03AB06	Interferone Alfa-N1	32	P
	L03AB09	Interferone Alfacon-1	32	P
	L03AB10	Peginterferone Alfa-2b	32	P
	L03AB11	Peginterferone Alfa-2a	32	P
Fibrosi cistica	R05CB13	Dornase Alfa		P
Infertilità maschile e femminile	G03GA02	Menotropina	74	P
	G03GA04	Urofollitropina	74	P
	G03GA05	Follitropina Alfa	74	P
	G03GA06	Follitropina Beta	74	P
	H01CA01	Gonadorelina		P
Infezioni virali da VZV e HSV o da CMV in trapiantati d'organo	J05AB11	Valaciclovir	84	
Infezioni virali e fungine in pazienti affetti da HIV	J05AB06	Valganciclovir		P
	J05AD01	Foscarnet		P
	P01CX01	Pentamidina		P

*Diagnosi e Piano Terapeutico

PATOLOGIA	ATC	PRINCIPIO ATTIVO	NOTA	P*
Iperfosfatemia in dializzati	V03AE02	Sevelamer		P
Ipogonadismno ipogonadotropo	G03BA03	Testosterone	36	P
Malattie neoplastiche - Terapie di supporto Anemie gravi	B03XA01	Epoetina Alfa	12	P
	B03XA01	Epoetina Beta	12	P
	B03XA02	Darbepoetina Alfa	12	P
	H01CB02	Octreotide	40	P
	H01CB03	Lanreotide	40	P
	L01XX14	Tretinoina		P
	L02AE01	Buserelina	51	P
	L02AE02	Leuprorelina	51	P
	L02AE03	Goserelina	51	P
	L02AE04	Triptorelina	51	P
	L02BB01	Flutamide		
	L02BB03	Bicalutamide		
	L03AA02	Filgrastim (R-Methug-Csf)	30	P
	L03AA10	Lenograstim (R-Hug-Csf)	30	P
	L03AA03	Molgramostim (R-Humg-Csf)	30	P
	L03AA13	Pegfilgrastim		P
	L03AB01	Interferone Alfa Naturale	32	P
	L03AB04	Interferone Alfa-2a	32	P
	L03AB05	Interferone Alfa-2b	32	P
	L03AB06	Interferone Alfa-N1	32	P
	V03AF01	Mesna		P
Morbo di Alzheimer di grado lieve - moderato	N06DA02	Donepezil	85	P
	N06DA03	Rivastigmina	85	P
	N06DA04	Galantamina	85	P
Nanismo ipofisario	H01AC01	Somatropina	39	P

*Diagnosi e Piano Terapeutico

PATOLOGIA	ATC	PRINCIPIO ATTIVO	NOTA	P*
Narcolessia	N06BA07	Modafinil		P
Patologie endometriali - Pubertà precoce	L02AE02	Leuprorelina	51	P
	L02AE03	Goserelina	51	P
	L02AE04	Triptorelina	51	P
Psicosi grave: pazienti seguiti da servizi psichiatrici e di igiene mentale	N05AH02	Clozapina		P
	N05AH03	Olanzapina		P
	N05AH04	Quetiapina		P
	N05AX08	Risperidone		P
Rescue dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolico	V03AF03	Calcio Folinato	11	
Sclerosi multipla	L03AB07	Interferone Beta-1a	65	P
	L03AB08	Interferone Beta-1b	65	P
	L03AX13	Glatiramer Acetato	65	P
Sindrome coronarica acuta, senza innalzamento del tratto ST	B01AC04	Clopidogrel	9 bis	P
Trapianto d'organo	L04AA05	Tacrolimus		P
	L04AA10	Sirolimus		P
Trombosi venosa profonda: profilassi	B01AB04	Dalteparina **		
	B01AB05	Enoxaparina **		
	B01AB06	Nadroparina **		
	B01AB07	Parnaparina **		
	B01AB08	Reviparina **		
	B01AB12	Bemiparina **		

*Diagnosi e Piano Terapeutico

**Continuazione a domicilio della terapia iniziata in ospedale dopo intervento ortopedico maggiore

ALLEGATO 3

NOTE AIFA 2004

SOMMARIO

NOTA 1

<table>
<tr><td>Gastroprotettori:
- misoprostolo
- esomeprazolo
- lansoprazolo
- omeprazolo
- pantoprazolo
- rabeprazolo</td><td>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti a alto rischio:

- per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:
▪ in trattamento cronico con FANS non selettivi (non con COXIB);
▪ in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi.

Si considerano soggetti ad alto rischio i soggetti:
▪ con storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
▪ in concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici.

Non giustifica il ricorso alla gastroprotezione la sola presenza di uno o più dei seguenti fattori:
• la terapia con ASA di soggetti non a rischio;
• l'età > 65 anni;
• la presenza di infezione da Helicobacter pylori (per la quale è indicato il trattamento eradicante).

Gli inibitori di pompa, fatte salve le indicazioni della nota 48, ed il misoprostolo non sono rimborsati quando prescritti in associazione con i COXIB.</td></tr>
</table>

Motivazioni e criteri applicativi

È noto come il trattamento cronico con i FANS possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio sopra specificate; il rischio è particolarmente elevato se i FANS sono associati ad anticoagulanti (1).

Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti secretivi (inibitori di pompa e H2 –antagonisti).

Misoprostolo

L'efficacia del misoprostolo nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS è stata dimostrata in uno studio (MUCOSA *trial*) di grandi dimensioni (8.853 pazienti) che ha documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo (2). Una metanalisi di 24 studi che ha valutato l'efficacia del misoprostolo non in base alla riduzione delle complicanze ma solo in base alla riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche o duodenali diagnosticate endoscopicamente ha confermato detta efficacia (NNT = 8) per prevenire un'ulcera gastrica e (NNT = 30) per preveniore un'ulcera duodenale.

Il misoprostolo somministrato alla dose di 800 µg ha però una tollerabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nel *trial* MUCOSA (2) i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% $p<0{,}001$).

Inibitori della pompa protonica

Numerosi studi hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori della pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo (3-6). Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina (7) e, nel secondo, con misoprostolo (8) in due *trial* con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM *trials*) venivano studiati soggetti che a seguito della terapia con FANS presentavano una ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ognuno dei due *trial* esaminava due fasi: a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con l'omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive.

Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali: 1) la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come "end-point" terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non è cioè la stessa cosa prevenire un'ulcera visibile alla endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione); 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 µg/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate; infine, 3) è mancata soprattutto una attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di una infezione da H. pylori. Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da H. pylori sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente,

avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente (9).
La superiore efficacia dell'inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H2 bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata (10-12).
L'importanza dell'infezione da H. pylori nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da H. pylori e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da Helicobacter pylori risulti equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a sei mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con omeprazolo). Mentre nei pazienti che assumono naprossene al posto dell'ASA a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della semplice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18,8% con l'eradicazione e 4,4% con omeprazolo) (13).
Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi l'eradicazione dell'infezione probabilmente si pone perciò come la strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se l'eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di FANS tradizionali.
Una metanalisi recente ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi) (14). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata. I *trial* considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l'aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati "long-term" con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio più rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da Helicobacter pylori risulta indicata l'eradicazione (13). Non è invece appropriato l'uso di preparazioni "gastroprotette" o tamponate di ASA, che hanno un rischio emorragico non differente da quello dell'ASA standard (15).
Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche (3), che sono le più frequenti fra quelle da FANS (16) anche se hanno efficacia pressochè uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2 – inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguitano i FANS (17). I dati clinici citati non possono essere applicati ai COXIB.
Va segnalato come in uno studio in pazienti con storia di sanguinamento gastrico recente, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si sia dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico (18).
Al momento non vi sono ulteriori dati sulla letteratura scientifica internazionale che documentino un'efficacia nella gastroprotezione con misoprostolo e/o inibitori della pompa protonica nei confronti del danno gastrointestinale da COXIB.

Bibliografia

1. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 2037-46.
2. Silverstein, et al. Misorpostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory gruds. A. randomised, double-blind, placebo-controlled *trial*. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 241-9.
3. Koch M, et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical *trial*. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 2321-32.
4. Daneshmend TK, et al. Abolition by Omeprazole of Aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; **31**: 514-7.
5. Cullen D, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazolo for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12**: 135-140.
6. Ekstrom P, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with Omeprazolo in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; **31**: 753-8.
7. Yeomans ND, et al. A comparison of Omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; **338**:719-26.
8. Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated either Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; **338**: 727-34.
9. Jia-Qing, et al. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease : a meta-analysis. *Lancet* 2002; **359**:14-22.
10. Graham DY. Critical effect of Helicobacter pylori infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002; **7**: 1-8.
11. Graham DY, et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 169 – 175.
12. Graham DY. $NSAID_S$, Helicobacter pylori and Pandora Box. *N Engl. J. Med.* 2002; **347**: 2162-2164.

13. Chan FKL, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleending in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; **344**: 967-973.
14. Derry S, et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; **321**: 1183-7.
15. Kelly YP, et al. Risk of aspirin – associated major upper gastrointestinal bleending with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; **384**: 1413-6.
16. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD eds. Scientific American Medicine, Section 4, Gastroenterology II, 2000: 2-3.
17. Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatoru Drugs. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1888-99.
18. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 2104-2110.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***ESOMEPRAZOLO***		**A02BC05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AXAGON	14 CPR GASTRORESISTENTI DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	35035563	SIMESA S.P.A.
AXAGON	14 CPR GASTRORESISTENTI DA 20 MG IN BLISTER AL/AL	35035157	SIMESA S.P.A.
ESOPRAL	14 CPR GASTRORESISTENTI IN BLISTER DA 20 MG	35433022	BRACCO S.P.A.
ESOPRAL	14 CPR GASTRORESISTENTI IN BLISTER DA 40 MG	35433174	BRACCO S.P.A.
LUCEN	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 20 MG	35367263	ISTITUTO FARMACOBIOLOGIC O MALESCI S.P.A.
LUCEN	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 40 MG	35367414	ISTITUTO FARMACOBIOLOGIC O MALESCI S.P.A.
NEXIUM	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 20 MG	34972265	ASTRAZENECA S.P.A.
NEXIUM	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 40 MG	34972416	ASTRAZENECA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***LANSOPRAZOLO ****		**A02BC03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LANSOX	" 15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28600070	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LANSOX	"30 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28600017	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LANSOX	" 30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28600094	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LANSOX	"15 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28600029	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LIMPIDEX	" 15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28755078	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
LIMPIDEX	" 30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28755092	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
LIMPIDEX	"15 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28755027	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA

LIMPIDEX	"30 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28755015	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
ZOTON	" 15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28775070	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	"30 MG CAPSULE" 14 CAPSULE	28775017	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	"15 MG CAPSULE" 14 CAPSULE	28775029	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	" 30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28775094	WYETH LEDERLE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO ***MISOPROSTOLO*** **A02BB01**

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
CYTOTEC	"200 MCG COMPRESSE"50 COMPRESSE	26488015	CONTINENTAL PHARMA INC
MISODEX	"200 MCG COMPRESSE" 50 COMPRESSE	27307014	MONSANTO HOLDING GMBH

PRINCIPIO ATTIVO ***OMEPRAZOLO **** **A02BC01**

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
ANTRA	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	28245114	ASTRAZENECA S.P.A.
ANTRA	"20 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	28245090	ASTRAZENECA S.P.A.
LOSEC	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26804106	ASTRAZENECA AB
LOSEC	"10 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26804082	ASTRAZENECA AB
MEPRAL	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26783086	BRACCO S.P.A.
MEPRAL	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26783098	BRACCO S.P.A.
OMEPRAZEN	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26803080	ISTITUTO FARMACOBIOLOGIC O MALESCI S.P.A.
OMEPRAZEN	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26803104	ISTITUTO FARMACOBIOLOGIC O MALESCI S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO ***PANTOPRAZOLO**** **A02BC02**

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
PANTECTA	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN FLACONE	31834094	ABBOTT S.P.A.
PANTOPAN	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN FLACONE	31835097	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
PANTORC	14 CPR GASTRORESISTENTI 20 MG FLACONE	31981119	ALTANA PHARMA SPA
PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN FLACONE	31111091	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
PANTECTA	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN BLISTER	031834029	ABBOTT SpA
PANTECTA	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI IN BLISTER AL/AL DA 40 MG	031834296	ABBOTT SpA
PANTOPAN	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN BLISTER	031835022	PHARMACIA ITALIA SpA
PANTOPAN	14 COMPRESSE DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	031835287	PHARMACIA ITALIA SpA
PANTORC	14 CPR GASTRORESISTENTI 20 MG BLISTER	031981044	ALTANA PHARMA SpA

PANTORC	14 COMPRESSE GASTRORESISTETI DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	031981311	ALTANA PHARMA SpA
PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN BLISTER	031111026	RECORDATI SpA
PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	031111293	RECORDATI SpA

PRINCIPIO ATTIVO ***RABEPRAZOLO **** **A02BC**

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
PARIET	1 BLISTER 14 CPR GASTRORESISTENTI 10 MG	34216022	JANSSEN CILAG S.P.A.
PARIET	1 BLISTER AL/AL 14 CPR GASTRORESISTENTI 20 MG	34216186	JANSSEN CILAG S.P.A.

NOTA 2

Acidi biliari: - chenourso-desossicolico - taurourso-desossicolico - urso-desossicolico	*La prescrizione nelle epatopatie croniche colestatiche a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:* - cirrosi biliare primitiva; - colangite sclerosante primitiva; - colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare; - calcolosi colesterinica. La prescrizione di acidi biliari non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia. Il trattamento con acidi biliari non è rimborsato nei pazienti con epatite cronica virale ed in quelli con coliche ravvicinate o gravi per i quali è indicata la colecistectomia.

Motivazioni e criteri applicativi

Le prime tre indicazioni si riferiscono a epatopatie croniche nelle quali modificazioni quali-quantitative della funzione biligenetica hanno un ruolo patogenetico molto importante, determinando alterazioni anatomiche e funzionali del fegato (epatopatie colestatiche). L'impiego degli acidi urso- e taurourso-desossicolico nelle epatopatie croniche colestatiche è limitato a quelle per le quali si trovano in letteratura evidenze di efficacia terapeutica in termini di miglioramenti anatomici, clinici e di sopravvivenza significativi o, nel caso di malattie prive di altre terapie utili, anche marginali. Tali evidenze, non univoche (1) ma nettamente prevalenti (2-5) per la cirrosi biliare primitiva (l'acido ursodesossicolico è stato recentemente approvato per la terapia di questa malattia dalla *Food and Drug Administration*), sono meno chiare ma non inesistenti per le altre epatopatie colestatiche in nota (5-7). Le sperimentazioni controllate e randomizzate hanno invece dimostrato che l'acido ursodesossicolico non è efficace nelle epatiti croniche virali, nelle quali non favorisce l'eliminazione dell'RNA del virus C e non migliora le lesioni istologiche (5,8-10).

La calcolosi colesterinica potenzialmente trattabile con acidi biliari è caratterizzata da calcoli singoli o multipli (diametro uguale o inferiore a 1 cm), radiotrasparenti, con colecisti funzionante, pazienti non obesi con sintomatologia modesta (coliche non molto frequenti o severe). Altra indicazione è la presenza in colecisti di frammenti di calcoli post-litotripsia.

Nella colelitiasi, la terapia con sali biliari ottiene la dissoluzione dei calcoli solo in una parte dei pazienti, variabile in relazione a fattori diversi (dimensioni dei calcoli, funzionalità della colecisti, ecc.); è seguita frequentemente dalla formazione di nuovi calcoli (50-60% a 5 anni) (11); non trova indicazione nei pazienti con coliche ravvicinate o severe, per i quali è necessaria la colecistectomia. Bisogna anche considerare che l'alternativa chirurgica, laparoscopica o con minilaparotomia, è risolutiva e a basso rischio. Si ritiene opportuno limitare l'uso dei sali biliari ai pazienti con caratteristiche definite "ottimali" per la dissoluzione dei calcoli, che raggiunge in questi casi percentuali fra il 48% e il 60% (12). Le caratteristiche sopra ricordate sono presenti in circa il 15% dei pazienti (11).

Bibliografia

1. Goulis J, et al. Randomised controlled *trial* of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;**354**:1053-60.
2. Poupon R, et al. Combined analysis of randomized controlled *trial* of Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;**113**:884-90.
3. Combes B, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the florid duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;**30**:602-5.
4. Lindor KD, Dickson ER. Management of primary biliary cirrhosis. In: Schiff's diseases of the liver. 8th ed. Lippincott Williamds et Wilkins, 1999: Ch. 25.
5 .Beuers U, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998;**28**:1449-53.
6. Lindor KD, et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;**336**:691-5.
7. Colombo C, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis : a double-blind, multicenter *trial*. *Hepatology* 1996;**23**:1484-90.
8. Boucher E, et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: results from a controlled clinical *trial* in 8 patients. *Hepatology* 1995;**21**:322-7.
9. Angelico M, et al. Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical *trial* with long-term follow up. *Am J Gastroenterol* 1995;**90**:263-9.
10. Bellentani S, et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter *trial*. *J Hepatol* 1993;**19**:459-64.
11. Strasberg SM, et al. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 90s. *Hepatology* 1992;**16**:820-39.

12. May GR, et al. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized *trial. Aliment Pharmacol Ther* 1993;**7**:139-48.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***ACIDO CHENOURSODESOSSICOLICO****		**A05AA49**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BILENOR	"250 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	26567026	SCHWARZ PHARMA S.P.A

PRINCIPIO ATTIVO	***ACIDO TAUROURSODESOSSICOLICO****		**A05AA**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
TAURO	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26772020	TEOFARMA S.R.L.
TAURO	"250 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26772032	TEOFARMA S.R.L.
TUDCABIL	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26707024	PHARMACIA ITALIA S.P.A
TUDCABIL	"250 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26707036	PHARMACIA ITALIA S.P.A

PRINCIPIO ATTIVO	***ACIDO URSODESOSSICOLICO ****		**A05AA02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"450 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO	33090034	RATIOPHARM GMBH
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"450 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO	33512017	EG S.P.A.
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"450 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO	33674033	PLIVA PHARMA S.P.A
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"450 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 20 CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO	34317038	DOROM S.R.L.
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"450 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 20 CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO	33942032	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	33094020	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	28746016	ANGENERICO S.P.A
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	34317014	DOROM S.R.L.
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	33942018	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	33674019	PLIVA PHARMA S.P.A
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	33512031	EG S.P.A.
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"150 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	33094018	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
ACIDO URSODESOSSICOLICO	"300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	33090010	RATIOPHARM GMBH
BILIEPAR	20 CAPSULE 150 MG	26078016	I.BIR.N -ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.

BILIEPAR	20 CAPSULE 300 MG	26078028	I.BIR.N -ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
BILIEPAR	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO CONTROLLATO" 20 CAPSULE	26078042	I.BIR.N -ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
COLEDOS	30 CAPSULE 300 MG	24974038	PROSPA ITALIA S.R.L.
DESOCOL	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	27556024	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
DESOXIL	20 COMPRESSE 300 MG	28336028	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
DESOXIL	"450 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO"20 COMPRESSE	28336042	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
DESOXIL	20 COMPRESSE 150 MG	28336016	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
DEURSIL	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE RIGIDE	23605076	SANOFI-SYNTHELA BO S.P.A.
DEURSIL	"225 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO	23605153	SANOFI-SYNTHELA BO S.P.A.
DEURSIL	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE RIGIDE	23605114	SANOFI-SYNTHELA BO S.P.A.
DEURSIL	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO	23605138	SANOFI-SYNTHELA BO S.P.A.
DISSOLURSIL	"300 MG CAPSULE" 20 CAPSULE	34219016	FARMA UNO S.R.L.
DISSOLURSIL	"450 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE RILASCIO PROLUNGATO	34219030	FARMA UNO S.R.L.
FRAURS	20 CAPSULE 150 MG	27567027	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
FRAURS	20 CAPSULE 300 MG	27567039	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
LENTORSIL	20 CAPSULE 450 MG	28708028	ITALFARMACO S.P.A.
LITOFF	20 COMPRESSE RILASCIO CONTROLLATO 450 MG	28404022	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
LITOFF	20 COMPRESSE 300 MG	28404010	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
LITURSOL	"150 MG COMPRESSE"20 COMPRESSE	24615078	CRINOS S.P.A.
LITURSOL	"300 MG COMPRESSE"20 COMPRESSE	24615080	CRINOS S.P.A.
LITURSOL	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	24615092	CRINOS S.P.A.
URDES	"300 MG COMPRESSE"20 COMPRESSE	26893040	ERREKAPPA EUROTERAPICI S.P.A.

URDES	"450 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 20 COMPRESSE	26893053	ERREKAPPA EUROTERAPICI S.P.A.
URDES	"225 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 20 COMPRESSE	26893065	ERREKAPPA EUROTERAPICI S.P.A.
URDES	"150 MG COMPRESSE"20 COMPRESSE	26893038	ERREKAPPA EUROTERAPICI S.P.A.
URSACOL	"300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	23630066	ZAMBON ITALIA S.R.L.
URSACOL	"150 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	23630039	ZAMBON ITALIA S.R.L.
URSILON	"225 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	24173066	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
URSILON	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	24173054	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
URSILON	20 CAPSULE 300 MG	24173080	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
URSOBIL	"300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	24444123	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO S.P.A.
URSOBIL	20 CAPSULE 150 MG	24444034	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO S.P.A.
URSOBIL	SCIROPPO FLACONE 200 ML	24444111	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO S.P.A.
URSOBIL	"250 MG" SCATOLA 30 CPS GELATINA DURA 250 MG	24444109	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO SPA
URSOBIL	"150 MG" SCATOLA 40 CPS GELATINA DURA 150 MG	24444097	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO S.P.A.
URSOBIL	20 CAPSULE 250 MG	24444059	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO S.P.A.
URSOBIL HT	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO"20 CAPSULE	29038027	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO S.P.A.
URSODAMOR	"150 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	26328017	FARMACEUTICI DAMOR S.P.A.
URSODAMOR	"300" 20 COMPRESSE 300 MG	26328029	FARMACEUTICI DAMOR S.P.A.
URSODIOL	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	28366019	BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.
URSODIOL	"450 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	28366033	BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.
URSOFALK	"S.R." 20 CAPSULE 450 MG	26074043	DR. FALK PHARMA GMBH
URSOFALK	20 CAPSULE 150 MG	26074029	DR. FALK PHARMA GMBH
URSOFALK	20 CAPSULE 300 MG	26074031	DR. FALK PHARMA GMBH

URSOFLOR	"RETARD" 20 COMPRESSE RITARDO 450 MG	26073039	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
URSOFLOR	20 CAPSULE 150 MG	26073015	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
URSOFLOR	20 CAPSULE 300 MG	26073027	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
URSOLAC	"300" 20 CAPSULE 300 MG	28931018	BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO FARMACEUTICA S.P.A.
URSOLAC	"RETARD" 20 CAPSULE RILASCIO CONTROLLATO 450 MG	28931032	BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO FARMACEUTICA S.P.A.
URSOLISIN	20 CAPSULE 300 MG	25430101	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
URSOLISIN	20 CAPSULE 150 MG	25430063	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.

NOTA 5

Enzimi pancreatici: - pancrelipasi	*La prescrizione a carico del SSN è consentita nei pazienti in una delle seguenti condizioni comportanti maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine:* - insufficienza pancreatica esocrina conseguente a pancreatite cronica; - pancreasectomia; - neoplasie del pancreas; - fibrosi cistica. La prescrizione di enzimi pancreatici non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia.

Motivazioni e criteri applicativi
La supplementazione orale con enzimi pancreatici si rende necessaria per compensare la ridotta o assente secrezione causata da varie malattie del pancreas con maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine.
L'acidità gastrica ed il calore possono inattivare le preparazioni contenenti enzimi pancreatici, che dovrebbero essere assunti durante i pasti e con bevande non calde. Attualmente le preparazioni disponibili sono "gastroprotette" per cui non serve associare alla supplementazione di enzimi pancreatici anche inibitori della secrezione acida gastrica o antiacidi.
La posologia è regolata sulla base del numero di scariche alvine, la consistenza e la quantità delle feci riferite dal paziente che assume la terapia sostitutiva con gli enzimi pancreatici.
Gli enzimi pancreatici possono provocare irritazione perianale, se assunti in dosaggio eccessivo e periorale e se trattenuti in cavità orale. Possono anche causare nausea, vomito, gonfiore addominale e, raramente, iperuricemia ed iperuricosuria.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	*PANCRELIPASI **		**A09AA02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CREON	"150 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 100 CAPSULE	29018064	SOLVAY PHARMACEUTICAL S GMBH
PANCREX MICROGRANULI GASTRORESISTENTI" 100 CAPSULE	"CAPSULE RIGIDE CONTENENTI	21232071	MIPHARM S.P.A.

NOTA 8

- levocarnitina	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:* - carenza primaria di carnitina; - carenza di carnitina secondaria a trattamento dialitico. La prescrizione di levocarnitina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

La carnitina è un costituente essenziale dell'organismo e svolge un ruolo di rilievo nel metabolismo energetico a livello mitocondriale; il SSN garantisce pertanto la gratuità dell'erogazione per coloro che hanno carenza primaria di carnitina, evidenziata mediante dosaggio della carnitina nel plasma o in biopsie muscolari. I valori normali di carnitina nel plasma sono di circa 25 µmol/L nell'infanzia e di 54 µmol/L nell'età adulta (1); nella pratica clinica viene posta diagnosi di carenza primaria per livelli ematici inferiori a 2 µmol/L o per concentrazioni tissutali minori del 10-20% rispetto ai valori normali (2,3).

Una carenza secondaria può verificarsi durante trattamento dialitico. Sono state pubblicate 3 ricerche (4-6) (anche se condotte su un numero limitato di pazienti), in cui è stata dimostrata la possibilità di ridurre la posologia dell'eritropoietina in circa il 50% dei casi trattati con 1 grammo di levocarnitina per via endovenosa a fine dialisi. La levocarnitina può pertanto essere usata in regime ospedaliero anche domiciliare, quando sia stato ottimizzato l'apporto di ferro, per ridurre la posologia dell'eritropoietina e per migliorare l'insufficiente risposta alla terapia con eritropoietina che si verifica in alcuni pazienti. Il trattamento con levocarnitina dovrebbe essere sospeso se, dopo 4 mesi di terapia, non sia stato possibile dimostrare una riduzione della posologia dell'eritropoietina.

Bibliografia

1. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;**28**:297-301.
2. Pons R, et al. Primary and secondary carnitine deficency syndromes. *J Clin Neurol* 1995;**10**(Suppl 2):S8-21.
3. Famularo G, et al. Carnitine deficency: primary and secondary syndromes. In: De Simone C, Famularo G, eds. Carnitine today. Hidelberg: Springer-Verlag, 1997:119-61.
4. Kletzmayr J, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kid Intern* 1999;**55** (Suppl 9):S93-106.
5. Labonia WD, et al. L-Carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;**26**:757-64.
6. Caruso U, et al. Effects of L-Carnitine on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Dial Transplant* 1999;**27**:498-506.

PRINCIPIO ATTIVO	***LEVOCARNITINA ****		**A16AA01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CARNITENE	"2 G/10 ML SOLUZIONE ORALE" 10 CONTENITORI MONODOSE	18610079	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
MIOTONAL	"2 G SOLUZIONE ORALE" 10 CONTENITORI MONODOSE DA 10 ML	26322040	FARMACEUTICI CABER S.P.A.

NOTA 9

Antiaggreganti: - ticlopidina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - in associazione all'ASA a basse dosi, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di *stent*, per il mese successivo all'intervento; - in alternativa all'ASA, in pazienti che non possano assumere ASA per pregresse manifestazioni da ipersensibilità, recidiva di eventi ischemici cerebrali durante terapia con ASA o ulcera gastroduodenale; - nel trattamento della trombosi della vena centrale della retina. Nei casi che non rispondono alle condizioni sopra citate la terapia di scelta è quella con ASA a basse dosi.

Motivazioni e criteri applicativi

È stato dimostrato che l'associazione tra ticlopidina e ASA è più efficace della sola aspirina o della terapia anticoagulante orale nel prevenire la ristenosi delle angioplastiche coronariche a cui è stato applicato uno stent (1,2).

La ticlopidina esercita un'azione antiaggregante (con meccanismo differente da quello dell'ASA) che si manifesta nella riduzione di eventi ischemici in gruppi di pazienti affetti da patologia vascolare in vari distretti arteriosi. Dal momento che la documentazione scientifica a favore dell'ASA continua ad essere preponderante (3, 4) rispetto a quella della ticlopidina e che, alla luce delle indicazioni proposte nelle principali linee- guida internazionali (5, 8), il rapporto costo-beneficio è decisamente a favore dell'ASA, è preferibile prescrivere l'ASA a basse dosi a tutti i pazienti per i quali è indicato un trattamento antiaggregante, riservando la ticlopidina per coloro che non possono assumere l'ASA per vari motivi.

Prima che la ticlopidina fosse disponibile, la trombosi subacuta di stent, spesso provocando eventi cardiaci maggiori, era riportata in 3,5-8,6% dei pazienti. In pazienti ad alto rischio con impianto di stent Palmaz-Schatz, il trattamento con ticlopidina+aspirina ha ridotto gli *end-point* cardiaci primari (*end-point* composto di morte cardiaca, infarto miocardiaco, bypass coronario e angioplastica ripetuta) dal 6,2% (terapia anticoagulante standard) all'1,6% (9). L'occlusione degli stent si verifica nel 5,4% nel gruppo ricevente terapia anticoagulante e nello 0,8% del gruppo ricevente terapia antiaggregante.

Gli effetti favorevoli della ticlopidina erano confermati dallo studio STARS (Stent Antithrombotic Regimen Study), che ha confrontato l'effetto dell'aspirina (325 mg al dì), la combinazione di aspirina (325 mg al dì) più ticlopidina (500 mg al dì per un mese), e di aspirina (325 mg al dì) più warfarin sugli eventi ischemici precoci. Solo lo 0,5% dei pazienti assegnati alla terapia aspirina+ticlopidina raggiungeva l'*end-point* composito primario a 30 giorni di morte, trombosi angiografica, rivascolarizzazione della lesione trattata, o infarto miocardio rispetto a 3,6% dei pazienti assegnati alla sola aspirina e il 2,7% dei pazienti assegnati a aspirina+warfarin. I risultati dello studio suggeriscono che il pretrattamento di 24 ore con ticlopidina permette una più efficace inibizione dell'attivazione piastrinica rispetto alla più breve durata di trattamento (10). Una grave leucopenia, spesso reversibile all'interruzione del trattamento, è la complicanza principale (circa dell'1% dei pazienti) del trattamento con ticlopidina (11). Si può verificare anche la porpora trombotica trombocitopenica (11).

Il rischio di alterazioni ematologiche anche gravi, leucopenia e/o piastrinopenia rende indispensabile nei pazienti trattati con ticlopidina un monitoraggio periodico dell'emocromo citometrico.

Bibliografia

1. Shoming A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;**334**:1084-9
2. Martin BL, et al. A clinical *trial* comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998;**339**:1665-71.
3. Antiplatelet *Trial*ists Collaboration. Collaborative overview of randomised *trial* of antiplatelet therapy. I: Prevention of deadh, myocardial inarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in varius categories of pazients. *BMJ* 1994;**308**:81-106.
4. Awtry EH. Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;**101**:1206-18.
5. Fifth ACCP concensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1998;**114** (Suppl 5):S439-769.
6. Cairns JA, et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998;**114** (Suppl 5): S611-33.
7. Lees KR, et al. Secondary prevetion of transient ischemic attack and stroke. *BMJ* 2000;**320**:991-4.
8. Eccles M, et al. North of England evidence based guidelines development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *BMJ* 1998;**316**:1303-9.
9. Gregorini L, Marco J, Fajadet J, et al. Ticlopidine and aspirin pretreatment reduces coagulation and platelet activation during coronary dilation procedures. *J Am Coll Cardio*l 1997;**29**:13-20.
10. Hass, W, Easton, J, Adams, H, et al. A randomized *trial* comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspirn Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;**321**;501-507.
11. Page, Y, Tardy, B, Zeni, F, et al (1991) Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991;**337**:774-776.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***TICLOPIDINA ****		**B01AC05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ANAGREGAL	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	24834018	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
ANTIGREG	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	25220029	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
APLAKET	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	25177027	ROTTAPHARM S.R.L.
CLOX	"250 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	29213016	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
FLUILAST	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	29407018	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
FLUPID	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	34601017	FARMACEUTICI DAMOR S.P.A.
FLUXIDIN	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35123013	EPIFARMA S.R.L
KLODIN	"250 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	25602018	ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO SRL
OPTERON	30 COMPRESSE RIVESTITE 250 MG	25585011	GIENNE PHARMA S.P.A.
TICLODONE	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	24716021	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	33088016	RATIOPHARM GMBH
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	28965010	ANGENERICO S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE RIVESTITE	33805019	HEXAL S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE RIVESTITE	33208012	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34110015	DOC GENERICI SRL
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE RIVESTITE	33146010	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35089010	PLIVA PHARMA S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35057013	UNION HEALTH S.R.L.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	33295015	ERREKAPPA EUROTERAPICI S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	29296011	DOROM S.R.L.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35095013	BENEDETTI S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35098019	EG S.P.A.
TICLOPIDINA SANWIN	30 COMPRESSE 250 MG	25791031	SANWIN S.R.L.
TIKLID	"250MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	24453021	SANOFI-SYNTHELA BO S.P.A.

NOTA 9 BIS

Antiaggreganti: - clopidogrel	*La prescrizione a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile fino a 12 mesi, dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata ai pazienti con:* - sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q) in associazione con ASA a basse dosi. La prescrizione di clopidogrel non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi.
Clopidogrel è un antiaggregante piastrinico della classe delle tienopiridine (come la ticlopidina).
Il meccanismo d'azione, diverso da quello dell'acido acetilsalicilico, si esplica in quanto il suo metabolita attivo si lega irreversibilmente al recettore per ADP presente sulla superficie piastrinica inibendo il rilascio dei composti contenuti nei granuli densi piastrinici (Ca^{++}, 5Ht e nuovo ADP) e di quelli contenuti nei granuli α (fibrinogeno e trombospondina).
L'effetto antiaggregante di clopidogrel dipende dalla concentrazione ematica: una significativa inibizione della aggregazione piastrinica si ottiene dopo un carico di 300 mg seguito da un dosaggio di mantenimento di 75 mg /die (1, 2). Dosi più elevate non determinano maggiore attività.
Lo studio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) (3, 4) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di clopidogrel associato all'aspirina in pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST, che presentano un'elevata incidenza di eventi vascolari gravi. Un totale di 12.562 pazienti con comparsa di sintomi entro 24 ore, sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dosaggio di carico: 300 mg, seguiti da dosaggio di mantenimento: 75 mg/die: n = 6.259) o placebo (n = 6.303), oltre all'aspirina per 3-12 mesi. L'*end-point* primario (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus) è stato raggiunto nel 9,3% dei pazienti del gruppo clopidogrel e nell'11,4% nel gruppo placebo. L'*end-point* secondario (ischemia refrattaria) si è presentato nel 16,5% dei pazienti nel gruppo clopidogrel e nel 18,8% dei pazienti del gruppo placebo. L'incidenza in ospedale di grave ischemia, ischemia refrattaria, insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione è risultata più bassa nel gruppo clopidogrel. Nel gruppo trattato con clopidogrel l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata del 3,7% contro il 2,7% del gruppo placebo. Il sanguinamento grave, con pericolo per la vita, si è avuto nel 2,2% versus 1,8%, l'ictus emorragico nello 0,1%, versus 0,1%, rispettivamente. L'antiaggregante piastrinico clopidogrel si è mostrato efficace nei pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento ST con accettabile profilo di sicurezza.
I risultati indicano che con l'aggiunta di clopidogrel alla terapia standard, dopo 9-12 mesi di trattamento, si ottiene una diminuzione di mortalità cardiovascolare, infarto e ictus pari a un quinto. Anche gli episodi di ischemia ricorrente e quelli di scompenso cardiaco, successivi alla sindrome coronarica acuta, sono risultati ridotti in modo significativo. Si tratta di vantaggi essenziali per migliorare in modo decisivo la terapia delle sindromi coronariche acute che ogni anno, in Italia, costringono al ricovero 80 mila persone. I risultati del CURE sono applicabili a tutti i pazienti, uomini e donne di qualsiasi età, qualunque sia la terapia che stanno seguendo in quel momento (4-5).
Il farmaco può indurre rari casi di trombocitopenia (0,2%) e/o leucopenia (0,1%), talora grave (0,04%), ma l'effetto collaterale più temibile è rappresentato da episodi di sanguinamento talora anche gravi e richiedenti trattamenti salvavita o trasfusionali.
Particolare attenzione va riservata al trattamento di pazienti ad alto rischio emorragico (pregressa ulcera peptica, varici esofagee).

Bibliografia

1. Gli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione di eventi cardiaci e cerebrovascolari. *BIF* 2000;**2**:3-11. Roma, Ministero della salute.
2. CAPRIE Steering Commitee: A randomized blinded *trial* of Clopidogrel *vs.* aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996;**348**:1329-39.
3. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al for OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry Investigators. Variations Between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998;**352:**507-514.
4. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) *Trial* Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in Patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494-502
5. MaseriI A, et al. Il ruolo del clopidogrel nelle sindromi coronariche acute senza sopralivellamento S-T. *Ital. Heart J.* 2002; 3 suppl:187-97.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***CLOPIDOGREL***		**B01AC04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ISCOVER	"75" 28 COMPRESSE FILMRIVESTITE 75 MG IN BLISTER	34116018	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
PLAVIX	"75" 28 COMPRESSE FILMRIVESTITE 75 MG IN BLISTER	34128013	SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

NOTA 10

- acido folico - cianocobalamina - idrossicobalamina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con:* - anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B12 e/o di folati. La prescrizione di acido folico e vitamina B12 non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***ACIDO FOLICO***		**B03BB01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FOLINA	"15 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO I.M." 5 FIALE DA 2 ML	2309033	SCHWARZ PHARMA S.P.A
FOLINA	"5 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	2309045	SCHWARZ PHARMA S.P.A

PRINCIPIO ATTIVO	***CIANOCOBALAMINA ****		**B03BA01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
DOBETIN	"1000" 5 FIALE 1000 MCG 1 ML	3785033	AZ. CHIM. RIUN. ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA
DOBETIN	GOCCE ORALI 15 ML 20 MCG/ML	3785058	AZ. CHIM. RIUN. ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA
ERITROVIT B12	IM 5 FIALE 1000 MCG	9417027	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***IDROXOCOBALAMINA***		**B03BA03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
NEO CYTAMEN	"1000" IM IV OS 6 FIALE 2,5 ML 1000 MCG	19969029	TEOFARMA S.R.L.

NOTA 11

- acido folinico e suoi analoghi	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - recupero (rescue) dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolico; - chemioterapia antinfettiva di associazione con pirimetamina. La prescrizione di acido folinico e dei suoi analoghi non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi
L'erogazione di acido folinico a totale carico del SSN è consentita nelle seguenti formulazioni ed indicazioni:
a) nelle forme orali ed in quelle iniettabili per uso ospedaliero, per contrastare la tossicità a livello del midollo emopoietico, della mucosa gastrointestinale e della cute dopo somministrazione a scopo antitumorale del metotrexato, antagonista della diidrofolato reduttasi;
b) nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, in associazione a 5FU, per modularne l'efficacia terapeutica.
L'utilizzo del farmaco per altre indicazioni non ha motivazioni ai fini dell'ammissione alla rimborsabilità.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***CALCIO FOLINATO***		**V03AF03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
SANIFOLIN	1 FLAC. 50 MG IM IV	27683046	FAR.G.IM. S.R.L.

NOTA 12

Eritropoietina e nuove preparazioni: - darbepoetina α - epoetina α - epoetina β	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* – trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL) associata ad insufficienza renale cronica in bambini e in adulti sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo; quando Hb > 12 g/dL il trattamento deve essere interrotto; – trattamento dell'anemia (Hb < 10 g/dL ma non < 8 g/dL) nei pazienti oncologici che ricevono chemioterapia antiblastica; in caso di Hb < 8 g/dL è è indicata l'emotrasfusione; – trattamento dell'anemia (Hb < 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina ≥ 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica o istologica di cirrosi, che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato e che presentano risposta virologica alla terapia; – in pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hb ≤ 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti è l'unica alternativa terapeutica. La prescrizione di epoetina α e β e darbepoetina α non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

L'impiego dell'eritropoietina per l'emodonazione ai fini dell'autotrasfusione è limitato all'ambiente ospedaliero.

La ribavirina, impiegata nel trattamento dell'epatite cronica da HCV induce universalmente anemia emolitica seppure con gravità eterogenea. Il 9% dei soggetti inclusi in *trial* clinici sulla terapia dell'epatite cronica da HCV che assumevano ribavirina ha richiesto riduzione della dose o interruzione del farmaco (1, 2). Una riduzione della dose di ribavirina è risultata negli stessi studi correlata ad una marcata diminuzione delle probabilità di risposta sostenuta (1, 2). Uno studio ha dimostrato che la somministrazione di eritropoietina è in grado di mantenere elevati livelli di emoglobina e dosi elevate di ribavirina in pazienti con anemia (3, 4). L'effetto dell'aderenza alla terapia sulle percentuali di risposta sostenuta e l'efficacia dei trattamenti anti epatite, anche in pazienti con malattia epatica avanzata (1, 2) in cui una risposta al trattamento è estremamente e rapidamente produttiva in termini di anni di vita salvati, sono stati ampiamente dimostrati. Si ritiene pertanto utile, in accordo con le linee guida internazionali (5), di consentirne l'uso come terapia aggiuntiva alla terapia con ribavirina, ma solo in gruppi di pazienti selezionati con risposta virologica alla terapia.

La risposta virologica è definita come negativizzazione della viremia HCV con PCR qualitativa o decremento rispetto al basale di almeno 1 logaritmo dopo meno di un mese di terapia o di due logaritmi dopo meno di tre mesi di terapia. La posologia e la frequenza della somministrazione andrà adattata sulla risposta del singolo paziente in maniera tale da mantenere livelli di emoglobina stabili (con decrementi inferiori ai 2 g/dL in 4 settimane e > 10 g/dL) durante il trattamento.

L'anemia indotta dai farmaci antiretrovirali può limitarne l'impiego laddove le opzioni terapeutiche siano già ridotte. In tale contesto è stata ampiamente dimostrata l'utilità dell'eritropoietina in termini di miglioramento della qualità di vita e dell'anemia. La posologia e la frequenza della somministrazione andrà adattata sulla risposta del singolo paziente in maniera tale da mantenere livelli di emoglobina stabili (> 8,5 g/dL) durante il trattamento (6,7).

Bibliografia

1. Manns MP, et al. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358:958-65.
2. Fried MW, et al. Peg Interferon alf 2a plus Ribavirin in chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975-82.
3. Talal H, et al. A preliminary study of erythropoietin for anemia associated with ribavirin and interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 2001 Sep;**96**(9):2802-4.
4. Dieterich DT. Treatment of hepatitis C and anemia in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002 May 15;185 Suppl 2:S128-37
5. National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12 2002. *Hepatology* 2002; **36**: S3-S20.
6. Volberding P. The impact of anemia on quality of life in Huiman Immunodeficiency Virus- Infected patients *J Infect Dis* 2002; 185(Suppl2) S110-4.
7. Fischl M. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1488-93.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***DARBEPOETINA ALFA***		**B03XA02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ARANESP	40 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691094	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	80 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691157	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	50 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691118	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	30 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691070	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	20 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691056	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	150 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691195	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	15 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,375 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691031	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	100 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691171	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	10 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691017	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	60 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691132	AMGEN EUROPE B.V.
NESPO	20 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216050	DOMPE' BIOTEC S.P.A.
NESPO	30 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216074	DOMPE' BIOTEC S.P.A.
NESPO	80 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216151	DOMPE' BIOTEC S.P.A.
NESPO	60 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216136	DOMPE' BIOTEC S.P.A.
NESPO	50 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216112	DOMPE' BIOTEC S.P.A.
NESPO	10 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216011	DOMPE' BIOTEC S.P.A.
NESPO	150 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216199	DOMPE' BIOTEC S.P.A.
NESPO	15 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,375 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216035	DOMPE' BIOTEC S.P.A.

NESPO	100 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216175	DOMPE' BIOTEC S.P.A.
NESPO	40 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO ED ENDOVENOSO	35216098	DOMPE' BIOTEC S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO ***EPOETINA ALFA **** **B03XA01**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
EPREX	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 5000 UI/0.5 ML	27015231	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA TAMP FOSF 4000UI/0,4ML	27015179	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA TAMP FOSF 2000UI/0,5ML	27015155	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA TAMP FOSF 1000UI/0,5ML	27015142	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA TAMP FOSF 10000UI/1ML	27015181	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 6000 UI/0.6 ML	27015243	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIR TAMP FOSF 3000UI/0,3 ML	27015167	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 FLAC. 1 ML 4000 U/ML	27015041	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 8000 UI/0.8 ML	27015268	JANSSEN CILAG S.P.A.
GLOBUREN	1 SIRINGA PRONTA TAMP FOSF 0,4 ML 4000UI	27296173	JANSSEN-CILAG GMBH
GLOBUREN	1SIRINGA PRONTA TAM FOSF 1ML 10000UI	27296185	JANSSEN-CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRONTA TAMP FOSF 0,5 ML 1000UI	27296146	JANSSEN-CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 8000UI/0.8 ML	27296262	JANSSEN-CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 6000UI/0,6 ML	27296247	JANSSEN-CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 5000UI/0,5 ML	27296235	JANSSEN-CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIR PR TAMP FOSF 0,3 ML 3000UI	27296161	JANSSEN-CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRONTA TAMP FOSF 0,5 ML 2000UI	27296159	JANSSEN-CILAG GMBH

PRINCIPIO ATTIVO ***EPOETINA BETA*** **B03XA01**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
NEORECORMON	4000 UI SOLUZIONE PER INIEZIONE 1 SIRINGA PRERIEMPITA DI VETRO USO EV/SC	34430417	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	5000 IU/0,3 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430330	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	3000 IU/0,3 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430316	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	2000 IU/0,3 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430292	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	10000 IU/0,6 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430355	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	1000 IU/0,3 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430278	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	6000 UI SOLUZIONE PER INIEZIONE 1 SIRINGA PRERIEMPITA DI VETRO USO EV/SC	34430431	ROCHE REGISTRATION LIMITED

NOTA 13

Ipolipemizzanti: Fibrati: - bezafibrato - fenofibrato - gemfibrozil Statine: - atorvastatina - fluvastatina - pravastatina - rosuvastatina - simvastatina Altri ipolipemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti: - omega-3-tricliceridi	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:* - dislipidemie familiari: bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, simfibrato; atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina; omega-3-tricliceridi - ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta: ▪ in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni ≥ 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità] (prevenzione primaria); ▪ in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria); atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina; - ipertrigliceridemia non corretta dalla sola dieta e da altre misure non farmacologiche ▪ in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria); omega-3-tricliceridi Limitatamente all'utilizzazione degli alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e di rosuvastatina (40 mg), la prescrizione e la rimborsabilità sono consentite, solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, allo scopo di una più adeguata valutazione della tollerabilità e del profilo di beneficio-rischio. L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.). La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it).

Motivazioni e criteri applicativi

Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronaria. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Più recentemente è stata proposta una classificazione basata sull'eziologia molecolare e sulla patofisiologia delle alterazioni lipoproteiche (chilomicronemia, disbetalipoproteinemia, iperlipemia combinata, ipertrigliceridemia, carenza della lipasi epatica, ipercolesterolemia, difetto di ApoB100). La rarità di alcune di queste forme, la complessità della classificazione e dell'inquadramento genetico e l'elevato rischio di eventi cardiovascolari precoci suggeriscono di fare riferimento a centri specializzati cui indirizzare i pazienti ai quali viene formulata un'ipotesi diagnostica di dislipidemia familiare. Per i pazienti con diagnosi accertata di dislipidemia familiare tutti i farmaci ipolipemizzanti sono in fascia A.

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio di infarto a 10 anni ≥ 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità].

Nelle malattie cardiovascolari non è individuabile una causa unica. Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, ipertensione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia.

L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli.

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di Sanità (Progetto Cuore, *www.cuore.iss.it*). Starà al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali è già in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete). In tali casi, il medico potrà decidere quale o quali trattamenti farmacologici privilegiare, anche in base ai livelli dei diversi fattori considerati, non essendo proponibile assumere medicine per ognuno di essi.

Solo per due molecole (pravastatina e simvastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Per le restanti molecole si dispone solo dell'end-point surrogato della riduzione del colesterolo.

Bibliografia di riferimento

1. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; VII-1.
2. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; II-50.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; **339**: 229-34.
4. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 2000; 102: 1014-9.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-convertingenzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; **342**: 145-53.
6. Progetto Cuore. Italian Heart Journal 2004, in press.
7. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD, for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. Circulation 2000; **102**: 1893-900.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; **344**: 1383-9.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro, DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998; **279**: 1615-22.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;**333**: 1301-7.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." Lancet 2002; **360**: 7-22.
12. Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised trial. Lancet 2003; **361**: 1149-1158.
13. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999; **341**: 410-8.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***ATORVASTATINA***		**C10AA05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LIPITOR	"10" 10 COMPRESSE 10 MG	33008018	WARNER LAMBERT CONSUMER HEALTHCARE S.COM.P.A.
LIPITOR	"20" 10 COMPRESSE 20 MG	33008032	WARNER LAMBERT CONSUMER HEALTHCARE S.COM.P.A.
TORVAST	"40" 30 COMPRESSE 40 MG	33007067	PFIZER ITALIA S.R.L.
TORVAST	"10" 10 COMPRESSE 10 MG	33007016	PFIZER ITALIA S.R.L.
TORVAST	"10" 30 COMPRESSE 10 MG	33007028	PFIZER ITALIA S.R.L.
TORVAST	"20" 10 COMPRESSE 20 MG	33007030	PFIZER ITALIA S.R.L.
TORVAST	"20" 30 COMPRESSE 20 MG	33007042	PFIZER ITALIA S.R.L.
TOTALIP	"40" 30 COMPRESSE 40 MG	33006065	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
TOTALIP	"20" 30 COMPRESSE 20 MG	33006040	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
TOTALIP	"10" 10 COMPRESSE 10 MG	33006014	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
TOTALIP	"10" 30 COMPRESSE 10 MG	33006026	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
TOTALIP	"20" 10 COMPRESSE 20 MG	33006038	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
XARATOR	"10" 10 COMPRESSE 10 MG	33005012	PARKE DAVIS SPA
XARATOR	"20" 10 COMPRESSE 20 MG	33005036	PARKE DAVIS SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***BEZAFIBRATO***		**C10AB02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BEZALIP	"200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE	24732012	ROCHE S.P.A.
BEZALIP	"400 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE	24732024	ROCHE S.P.A.
HADIEL	"400 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO	26015026	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***FENOFIBRATO ****		**C10AB05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FULCRO	"200 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	28590014	FOURNIER PHARMA S.P.A.
LIPOFENE	50 CAPSULE 100 MG	24157036	TEOFARMA S.R.L.
LIPSIN	"200 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	29257019	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
NOLIPAX	50 CAPSULE 100 MG	24948010	SALUS RESEARCHES S.P.A.
TILENE	30 CAPSULE 100 MG	25572013	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***FLUVASTATINA ****		**C10AA04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LESCOL	"40 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	29163021	NOVARTIS FARMA S.P.A.
LESCOL	"80 MG COMPRESSE RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE	29163033	NOVARTIS FARMA S.P.A.
LIPAXAN	"80 MG COMPRESSE RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE	29199041	ITALFARMACO S.P.A.
LIPAXAN	"40 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	29199027	ITALFARMACO S.P.A.
PRIMESIN	"80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO " 28 COMPRESSE	29416068	SCHWARZ PHARMA S.P.A
PRIMESIN	"40 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	29416043	SCHWARZ PHARMA S.P.A

PRINCIPIO ATTIVO	***GEMFIBROZIL ****		**C10AB04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FIBROCIT	"TC" 20 COMPRESSE 900 MG	26903029	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
FIBROCIT	30 COMPRESSE 600 MG	26903017	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE RIVESTITE" 20 COMPRESSE	33997026	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	34080022	DOC GENERICI SRL
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	33786029	GNR SPA
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	29512011	EG S.P.A.
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	33282029	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
GEMFIBROZIL	"600 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34080010	DOC GENERICI SRL
GEMFIBROZIL	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	33282017	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	32098016	RATIOPHARM GMBH
GEMLIPID	"TC" 20 COMPRESSE 900 MG	26334033	F.I.R.M.A. SPA
GEMLIPID	30 COMPRESSE 600 MG	26334019	F.I.R.M.A. SPA
GENLIP	"TC" 20 COMPRESSE 900 MG	26737039	TEOFARMA S.R.L.
GENLIP	30 COMPRESSE 600 MG	26737015	TEOFARMA S.R.L.
GENOZIL	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	31247012	PULITZER ITALIANA S.R.L.
GENOZIL	"900 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	31247024	PULITZER ITALIANA S.R.L.
LIPOGEN	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	33397023	BIORES ITALIA
LIPOZID	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	25443060	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
LIPOZID	"900 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25443096	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
LOPID	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	25445026	PFIZER ITALIA S.R.L.
LOPID	"900 MG COMPRESSE RIVESTITE" 20 COMPRESSE	25445053	PFIZER ITALIA S.R.L.

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
GEMFIBROZIL EG	"600 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	029512023	EG SpA

PRINCIPIO ATTIVO	***OMEGA 3 TRIGLICERIDI****		**C10AX06**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ESAPENT	"1G CAPSULE MOLLI" 20 CAPSULE	27617024	PHARMACIA ITALIA SpA
ESKIM	1000MG CAPSULE MOLLI, 20 CAPSULE	27618040	SIGMATAU SpA
SEACOR	1000MG CAPSULE MOLLI, 20 CAPSULE	27616022	SPA (SOC.PRO.ANTIBIOTICI)SpA

PRINCIPIO ATTIVO	***PRAVASTATINA***		**C10AA03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
APLACTIN	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	27785021	UPSA S.R.L.
APLACTIN	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	27785033	UPSA S.R.L.
PRASTEROL	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	27776018	ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA SPA
PRASTEROL	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	27776032	ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA SPA
PRAVASELECT	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	27309032	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
PRAVASELECT	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	27309018	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
SANAPRAV	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	29371022	SANKYO PHARMA ITALIA S.P.A.
SANAPRAV	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29371034	SANKYO PHARMA ITALIA S.P.A.
SELECTIN	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	27297011	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
SELECTIN	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	27297035	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***ROSUVASTATINA***		**C10AA**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CRESTOR	28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 20 MG	35885209	ASTRAZENECA S.P.A.
CRESTOR	28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 40 MG	35885351	ASTRAZENECA S.P.A.
CRESTOR	28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 10 MG	35885058	ASTRAZENECA S.P.A.
SIMESTAT	28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 10 MG	35884055	SIMESA S.P.A.
SIMESTAT	28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 20 MG	35884206	SIMESA S.P.A.
SIMESTAT	28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 40 MG	35884358	SIMESA S.P.A.
PROVISACOR	28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 10 MG	035883053	ASTRAZENECA SpA
PROVISACOR	28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 20 MG	035883180	ASTRAZENECA SpA
PROVISACOR	28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 40 MG	035883356	ASTRAZENECA SpA

PRINCIPIO ATTIVO	***SIMVASTATINA***		**C10AA01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LIPONORM	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27228028	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
LIPONORM	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27228030	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
MEDIPO	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	28370029	MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A.
MEDIPO	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	28370043	MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A.
SINVACOR	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27209028	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
SINVACOR	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27209042	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
SIVASTIN	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27208040	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
SIVASTIN	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27208026	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
ZOCOR	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27216023	NEOPHARMED SPA
ZOCOR	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27216035	NEOPHARMED SPA
LIPONORM	" 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE	027228079	ISTITUTO GENTILI S.p.A.
LIPONORM	" 40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE	027228081	ISTITUTO GENTILI S.p.A.
SIVASTIN	" 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE	027208103	SIGMATAU SpA
SIVASTIN	" 40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE	027208115	SIGMATAU SpA
ZOCOR	" 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE	027216098	NEOPHARMED SpA
ZOCOR	" 40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE	027216100	NEOPHARMED SpA

NOTA 15

- Albumina umana	*La prescrizione a carico del SSN, s u diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:* - dopo paracentesi evacuativa nella cirrosi epatica; - grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia ed in particolare a segni clinici di ipovolemia. L'albumina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera. Secondo linee guida non recenti elaborate da una *Consensus Conference* (1), l'albumina può trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese o ipoalbuminemia. Più recentemente sono state pubblicate 3 meta-analisi relative all'impiego terapeutico dell'albumina: tutte e tre contrastano con questa indicazione.

La prima e la seconda (quest'ultima è un aggiornamento della prima) (2, 3), rispettivamente di 23 e 30 *trial*, hanno esaminato gli effetti dell'albumina in pazienti in condizioni critiche e con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia. Queste due meta-analisi mostrano una mortalità più alta nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi sia nei pazienti con ipovolemia, che in quelli con ustioni o con ipoalbuminemia. I risultati della prima di queste due meta-analisi furono esaminati da un gruppo di esperti, riunito dal *Committee on Safety of Medicines* inglese, il quale concluse che "non c'è sufficiente evidenza per togliere l'albumina dal mercato", raccomandando tuttavia prudenza e, in particolare, la sorveglianza per eventuale sovraccarico circolatorio nell'eventuale uso dell'albumina in queste condizioni (4).

La terza meta-analisi (5) ha esaminato separatamente i *trial* sull'uso di albumina in differenti condizioni. Anche in essa, i dati mostrano una tendenza netta, anche se non significativa, all'aumento di mortalità dopo trattamento con albumina nei pazienti chirurgici o traumatizzati (rischio relativo 1,12, intervallo di confidenza 95%: 0,85÷1,46), negli ustionati (rischio relativo 1,76, intervallo di confidenza 95%: 0,97÷3,17), e nei pazienti con ipoalbuminemia (rischio relativo 1,59, intervallo di confidenza 95%: 0,91÷2,78). Risultati sovrapponibili di effetti sfavorevoli dell'albumina si ritrovano in altre due revisioni sistematiche, che esaminavano i *trial* sull'uso di albumina o di altri colloidi (6, 7).

Di maggior interesse per la pratica extraospedaliera è l'eventuale impiego di albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi è generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell'albumina dopo paracentesi evacuativa (8, 9); più recentemente è stato riportato un effetto favorevole significativo di quantità molto alte di albumina sulla mortalità della peritonite batterica spontanea (SBP, dall'inglese *Spontaneous Bacterial Peritonitis*) (10). In entrambi i casi l'effetto sembra mediato attraverso la protezione della funzione renale. Uno schema di trattamento multifasico non usuale, studiato in un *trial*, ha mostrato un debole effetto favorevole di brevi cicli di albumina nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva al trattamento diuretico (11); nello stesso *trial*, però, trattamenti prolungati non miglioravano la sopravvivenza né riducevano significativamente le complicanze. Nella meta-analisi di Wilkes e Navickis (5) sono inclusi quattro *trial* sull'uso di albumina nella cirrosi, esaminati separatamente da quelli condotti in altra patologia. Fra i quattro *trial* sono compresi i due sopracitati (10, 11). I risultati non sono significativi (rischio relativo 0,93, intervallo di confidenza 95%: 0,67÷1,28), e la minima tendenza favorevole si azzera se si prescinde dal *trial* sull'uso dell'albumina nella SBP.

Una ulteriore linea di evidenza emerge dall'esame di revisioni non sistematiche e di trattati recenti, che non citano l'impiego dell'albumina come complemento alla terapia diuretica nella cirrosi ascitica (9, 12-14); fra queste revisioni, l'aggiornamento al maggio 2000 delle linee guida dello *University Hospital Consortium* limiterebbe l'uso dell'albumina alle paracentesi evacuative e conclude che "l'uso dell'albumina senza paracentesi dovrebbe essere evitato"(14).

Occasionalmente, l'uso dell'albumina può apparire logico nella sindrome nefrosica o nelle condizioni di malassorbimento o proteino-dispersione intestinale, in cui l'edema massivo è associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia, oliguria).

Bibliografia

1. Vermeulen LC, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995;**155**:373-9.
2. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled *trial*. *BMJ* 1998;**317**:235-40.
3. The Albumin Reviewers (Alderson P et al). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 3. Oxford: Update Software, 2001.
4. Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999;**318**:1643.
5. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analyisis of randomized, controlled *trials*. *Ann Intern Med* 2001;**135**:149-64.
6. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized *trial*s. *BMJ* 1998;**316:**961-4.

7. Choi PT, et al. Crystalloids *vs* colloid in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;**27**:200-10.
8. Gines A, et al. Randomized *trial* comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology* 1996;**111**:1002-10.
9. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;**27**:264-72.
10. Sort P, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;**341**:403-9.
11. Gentilini P, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled *trial*. *J Hepatol* 1999;**30**:639-45.
12. Gines P, et al. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis: prevention and treatment. In: McDonald J, et al. Evidence-based gastroenterology and hepatology. BMJ Publ Group, eds. 1999:427-42.
13. Gines P, et al. Renal complications of liver disease. In: Schiff's diseases of the liver, 8th ed. Lippincott Williamds et Wilkins, 1999.
14. University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois:35-9.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***ALBUMINA UMANA SOLUZIONE****		**B05AA01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ALBITAL	"200 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE 50 ML + SET PER INFUSIONE	22515163	HARDIS S.P.A.
ALBITAL	"25%" 1 FLAC. SOLUZIONE 50 ML + SET	22515136	HARDIS S.P.A.
ALBUMAN BERNA	"25%" 1 FLAC. 50 ML	23948033	ISTITUTO SIEROTERAPICO BERNA S.R.L.
ALBUMAN BERNA	"20%" 1 FLAC. 50 ML	23948072	ISTITUTO SIEROTERAPICO BERNA S.R.L.
ALBUMINA GRIFOLS	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" FLACONE 100 ML	34611020	INSTITUTO GRIFOLS S.A.
ALBUMINA GRIFOLS	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" FLACONE 50 ML	34611018	INSTITUTO GRIFOLS S.A.
ALBUMINA UMANA BEHRING	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE DA 50 ML	11544020	AVENTIS BEHRING S.P.A.
ALBUMINA UMANA IMMUNO	"10 G/50 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE DA 50 ML + SET INFUSIONALE	10317028	BAXTER AG
ALBUMINA UMANA IMMUNO	"12,5 G/50 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE DA 50 ML	10317042	BAXTER AG
ALBUMINA UMANA KABI	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" FLACONE DA 50 ML	22202055	OCTAPHARMA AB
ALBUMINA UMANA KEDRION	"25 G/100 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE DA 50 ML + SET	6557021	KEDRION S.P.A.
ALBUTEIN	"25% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE 50 ML	29251042	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA S.P.A.
ALBUTEIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE 50 ML	29251030	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA S.P.A.
UMAN ALBUMIN	"25% SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONE 50 ML	21111087	KEDRION S.P.A.
UMAN ALBUMIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONE 50 ML	21111024	KEDRION S.P.A.
UMAN ALBUMIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE " FLACONE DA 100 ML	21111101	KEDRION S.P.A.
UMAN ALBUMIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONE 10 ML	21111012	KEDRION S.P.A.
UMANALBUMIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" FLACONE DA 100 ML + SET INFUSIONALE	021111099	KEDRION SpA

NOTA 28

- medrossi-progesterone - megestrolo	*La prescrizione per la terapia antitumorale e dell'AIDS a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni*: - neoplasia della mammella e carcinoma dell'endometrio; - sindrome anoressia/cachessia da neoplasia della mammella e carcinoma dell'endometrio e da AIDS in fase avanzata.

Motivazioni e criteri applicativi

I progestinici megestrolo acetato, medrossiprogesterone acetato sono utilizzati come seconda e terza linea di terapia nel cancro mammario. Trovano, altresì, impiego per il trattamento dei carcinomi endometriali e renali (limitatamente al medrossiprogesterone acetato per via orale) e sono scarsamente impiegati nel cancro prostatico. Le indicazioni cancro dell'endometrio e mammario sono sufficientemente definite per i due steroidi e non sono soggette a nota. Il loro impiego nel carcinoma renale ed ancor più in quello prostatico è da valutare caso per caso e, relativamente al carcinoma renale, è limitato al medrossiprogesterone acetato per via orale.

Megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato per via orale trovano anche impiego, supportato in letteratura (1-5), nella cosiddetta sindrome anoressia/cachessia. Questa è caratterizzata da progressiva perdita di peso (>10% del peso ideale), anoressia, nausea cronica, malassorbimento, astenia, cambiamento dell'immagine corporea, impoverimento del *Performance Status*. Tale sindrome si rileva in pazienti affetti da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS, fino all'80% in pazienti oncologici terminali, e rappresenta un importante fattore prognostico negativo.

Gli obiettivi maggiori dei trattamenti con progestinici riguardano, nell'anoressia/cachessia da cancro e da AIDS, il recupero ponderale, l'aumento dell'appetito e dell'introito calorico. Obiettivi secondari sono costituiti dal controllo della nausea cronica e del dolore e dal miglioramento del *Performance Status* e della qualità della vita.

Le evidenze che megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato sono in grado di conseguire tali obiettivi terapeutici sono mostrate da studi clinici controllati in doppio cieco e con dimensione del campione adeguata (1-3).

Vi è anche dimostrazione che l'impatto di questi trattamenti sul peso corporeo è dovuto a un aumento reale della massa magra e grassa (4), e soprattutto grassa (5), piuttosto che a ritenzione idrica (4, 5).

Gli studi hanno infine evidenziato che il miglior effetto terapeutico si ottiene con dosaggi di medrossiprogesterone acetato di 500-1.000 mg/die e di megestrolo acetato di 160-320 mg/die per via orale.

Gli effetti in pazienti con carcinomi gastrointestinali non sembrano molto favorevoli (6).

Effetti antianoressici e di incremento sul peso corporeo sono stati rilevati anche nella fibrosi cistica (7).

Bibliografia

1. Simons JP, et al. The effect of medroxiprogesterone acetate on appetite, weigh loss and quality of life in advanced stage non-hormone-sensitive cancer. A placebo controlled multicenter study. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1077-84.
2. Tehekmeydan NS, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992;**5**:1268-74.
3. Von Roenn JH, et al. Megstrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Int Med* 1994;**6**:693-9.
4. Loprinzi CL, et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993;**11**:152-4.
5. Nemechek PM, et al. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *Proc Mayo Clin* 2000;**75**:386-94.
6. McMillan DC, et al. A prospective randomised study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999;**79**:495-500.
7. Nasr SZ, et al. Treatment of anorexia and weight loss megestrol acetate in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmol* 1999;**28**:380-2.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	*MEDROSSIPROGESTERONE*		**L02AB02**
FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
DEPO PROVERA	IM SOSP. 1 FLAC. 1 ML 150 MG	20329064	PHARMACIA N.V./S.A.
DEPO PROVERA	IM SOSP. 1 FLAC. 3,4 ML 500 MG	20329076	PHARMACIA N.V./S.A.
DEPO PROVERA	IM SOSP. 1 FLAC. 6,7 ML 1G	20329088	PHARMACIA N.V./S.A.
FARLUTAL	"500 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	15148125	CARLO ERBA O.T.C. S.P.A.

FARLUTAL	"1 G/10 ML SOSPENSIONE ORALE"15 FLACONCINI 10 ML	15148149	CARLO ERBA O.T.C. S.P.A.
FARLUTAL	"1 G/10 ML SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE	15148099	CARLO ERBA O.T.C. S.P.A.
FARLUTAL	30 FLACONI SOSPENSIONE OS 500 MG	15148137	CARLO ERBA O.T.C. S.P.A.
PROVERA	10 BUSTINE GRANULARI 500 MG	20328175	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
PROVERA	10 BUSTINE GRANULARI OS 1000 MG	20328187	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
PROVERA	30 COMPRESSE 250 MG	20328151	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***MEGESTROLO ****		**L02AB01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
MEGACE	"160 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	27597020	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
MEGESTIL	"160 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE	27574019	CRINOS S.P.A.
MEGESTROLO PH&T	"160 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	034104012	PH&T SpA

NOTA 30

Fattori di crescita dei leucociti: - filgrastim - lenograstim - molgramostim	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata alle seguenti condizioni:* - neutropenia congenita o da chemioterapia; - trapianto di midollo osseo; - mobilizzazione di cellule staminali periferiche; - neutropenia (neutrofili < 750/μL) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica di cirrosi, che ricevono interferone standard o peghilato in monoterapia o in combinazione con ribavirina e che presentano risposta virologica precoce alla terapia; - neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitino di farmaci ad azione neutropenizzante. La prescrizione dei fattori di crescita dei leucociti non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi
L'utilizzo dei fattori di crescita emopoietici attivi sui precursori della serie granulocitaria (G-CSF) ha migliorato il corso delle neutropenie congenite severe, riducendo la frequenza delle infezioni gravi e aumentando la sopravvivenza dei pazienti (1,2).
Le linee guida per l'impiego dei fattori di crescita emopoietici (CSF) per i pazienti sottoposti a terapie antiblastiche ed a trapianto di midollo sono state definite nel 1994 e successivamente revisionate dalla *American Society of Clinical Oncology* (3-5).

- *Profilassi della neutropenia febbrile.*

- Somministrazione primaria: i dati recenti supportano sempre meno un possibile vantaggio terapeutico di regimi molto mielodepressivi nei tumori solidi (7). La profilassi può essere considerata un'opzione solo nei pazienti con rischio di neutropenia febbrile ≥ 40%. Tuttavia, anche in questo sottogruppo di pazienti i dati disponibili dimostrano una riduzione dei tempi di ricovero conseguenti ai trattamenti antibiotici, ma non un vantaggio di sopravvivenza (4, 7). Ugualmente non viene nessuna evidenza che supporti l'utilizzo generalizzato dei fattori di crescita in pazienti neutropenici al momento di riprendere la terapia.
- Somministrazione secondaria ad un episodio di neutropenia febbrile: esiste l'indicazione a utilizzare i fattori di crescita nei trattamenti che hanno come obbiettivo la guarigione della malattia e per i quali esiste una evidenza di minor efficacia a seguito di una riduzione dell'intensità di dose. I trattamenti con finalità palliative dovrebbero prevedere come prima azione una riduzione delle dosi dei chemioterapici (4).

– *Terapia.*

- Neutropenia in assenza di febbre: sebbene riducano la durata della neutropenia, non vi è evidenza da studi randomizzati che vi sia un miglioramento significativo della gravità delle infezioni o della sopravvivenza.
- Neutropenia febbrile: vi è indicazione in associazione alla terapia antibiotica. I CSF possono determinare una riduzione dell'ospedalizzazione, una migliore risposta alla terapia antibiotica, un miglioramento della qualità di vita.

– *Trapianto di midollo osseo e di cellule staminali periferiche.*

- Riduzione della neutropenia e delle complicanze infettive in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e a trapianto autologo o allogenico di midollo osseo (BMT, dall'inglese *Bone Marrow Transplantation*) o reinfusione di cellule staminali periferiche (PBSCT, dall'inglese *Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*). In caso di PBSCT il recupero è più rapido che per il BMT.
- Mobilizzazione di cellule staminali periferiche sia per trapianto autologo sia da donatori sani.
- Aumento delle cellule staminali raccolte in corso di aferesi e possibilità di mobilizzare le cellule progenitrici dal sangue periferico di donatori sani (6).

Le dosi consigliate per il GCSF (filgrastim e lenograstim) e per il GM-CSF (molgramostim) sono di 5-10 μg/kg/die.

Nel trattamento delle epatiti virali croniche con interferone, la neutropenia è la più frequente causa di sospensione della terapia o di riduzione dei dosaggi di interferone (8, 9). È pensabile che G-CSF e GM-CSF siano in grado di ridurre la neutropenia e consentire la prosecuzione della terapia. Alcuni studi pilota hanno confermato questa ipotesi (10-14), tuttavia l'uso del G-CSF e del GM-CSF in questo contesto non è ancora standardizzato. L'effetto dell'aderenza alla terapia sulle percentuali di risposta sostenuta e l'efficacia dei trattamenti anti epatite, anche in pazienti con malattia epatica avanzata (8, 9) in cui una risposta al trattamento è estremamente e rapidamente produttiva in termini di anni di vita salvati, sono stati ampiamente dimostrati. Si

ritiene pertanto utile, in accordo con le linee guida internazionali (15), di consentirne l'uso come terapia aggiuntiva alla terapia con interferone, ma solo in gruppi di pazienti selezionati con risposta virologica. La risposta virologica viene definita come negativizzazione della viremia HCV con PCR qualitativa o decremento rispetto al basale di almeno 1 logaritmo dopo meno di un mese di terapia o di due logaritmi dopo meno di tre mesi di terapia. La posologia e la frequenza della somministrazione andranno adattate sulla base della risposta del singolo paziente, in maniera tale da mantenere livelli di neutrofili > 750/µL durante il trattamento.
La neutropenia indotta dai farmaci antiretrovirali e da farmaci impiegati per il trattamento delle infezioni da opportunisti può limitarne l'impiego laddove le opzioni terapeutiche siano già ridotte. In tale contesto è stata ampiamente dimostrata l'utilità del G-CSF e del GM-CSF (16) in termini di miglioramento della leucopenia.

Bibliografia

1. Bonilla MA, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994;**88**:723-30.
2. Dale D. A randomized controlled phase III *trial* of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;**81**:2496-502.
3. Ozer H, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;**18**:3558-85.
4. American Society of Clinical Oncology. 1997 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1997;**15**:3288.
5. Hoglund M, et al. Mobilization of CD34+ cells by glycosylated and non glycosylated G-CSF in healthy volunteers - a comparative study. *Eur J Haematol* 1997;**59**:177-83.
6. Savarese DM, et al. Clinical Impact of chemotherapy dose escalations in patient with hematological malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997;**15**:2981-95.
7. Phililps K, et al. Design and interpretation of clinicals *trials* that evaluate agents that may offer protection from toxic effects of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;**16**:3179-90.
8. Manns MP, et al. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised *trial*. *Lancet* 2001;**358**:958-65.
9. Fried MW, et al. Peg Interferon alf 2a plus Ribavirin in chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975-82.
10. Higashi Y, et al. Case report: agranulocytosis induced by inteferon alpha therapy for chronic hepatitis C *J Gastroenterol Hepatol* 1996; **11**:1012-1015.
11. Van Thiel DH, et al. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995; **42**:907-12
12. Fukuda A, et al. Effects of interferon alpha on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C *Cell Mol Ther* 2000; **6**:149-154.
13. Carreno V, et al. Randomized controlled *trial* of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C *Cytokine* 2000; **12**: 165-70.
14. Shiffman ML, et al. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon-alpha-2b for treatment of chronic hepatitis C *J Hepatol* 1998; **28**: 382-89.
15. National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12 2002. *Hepatology* 2002; **36**: S3-S20.
16. Miles SA The use of haematopoietic growth factors in HIV infection and AIDS-related malignancies. *Cancer Invest* 1991; **9**:229-238.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***FILGRASTIM***		**L03AA02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
GRANULOKINE	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 0,5 ML 30 MU	27772096	AMGEN EUROPE B.V.
GRANULOKINE	"30" 1 FLACONE INIETTABILE 1 ML	27772033	AMGEN EUROPE B.V.
GRANULOKINE	"30" 1 SIRINGA PRERIEM. 1 ML 30 MU	27772072	AMGEN EUROPE B.V.
NEUPOGEN	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 0.5 ML 30 MU	28216075	DOMPE' BIOTEC S.P.A.
NEUPOGEN	"30" 1 FLAC. 1 ML 300 MCG	28216036	DOMPE' BIOTEC S.P.A.

NEUPOGEN	"30" 1 SIRINGA PRERIEM. 30 MU/1 ML	28216051	DOMPE' BIOTEC S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***LENOGRASTIM ****		**L03AA10**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
GRANOCYTE	"34" 1 FLAC LIO 33,6 MIU + 1 SIR SOLV	28686044	AVENTIS PHARMA S.P.A.
MYELOSTIM	"34" 1 FLACONCINO LIOFILIZZATO 33,6 MIU + SIRINGA PRERIEMPITA SOLVENTE 1 ML	29059096	CHUGAI AVENTIS

PRINCIPIO ATTIVO	***MOLGRAMOSTIM***		**L03AA03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LEUCOMAX	1 FLAC. 150 MCG + 1 FIALA 1 ML	27961022	NOVARTIS FARMA S.P.A.
LEUCOMAX	1 FLAC. 300 MCG + 1 FIALA 1 ML	27961046	NOVARTIS FARMA S.P.A.
MIELOGEN	1 FLACONCINO 150 MCG + 1 FIALA 1 ML	27960020	SCHERING PLOUGH SPA
MIELOGEN	1 FLACONCINO 300 MCG + 1 FIALA 1 ML	27960044	SCHERING PLOUGH SPA

NOTA 31

Sedativi della tosse: - diidrocodeina - diidrocodeina + acido benzoico - levodropropizina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:* - tosse persistente non produttiva nelle gravi pneumopatie croniche e nelle neoplasie polmonari primitive o secondarie. La prescrizione dei sedativi della tosse non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***DIIDROCODEINA***		**R05DA49**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
PARACODINA	GOCCE ORALI 15 G	15960014	ABBOTT S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***LEVODROPROPIZINA***		**R05DB19**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
DANKA	"0,6% SCIROPPO" FLACONE 200 ML	26773010	AZ. CHIM. RIUN. ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA
DANKA	"6% GOCCE, SOLUZIONE" FLACONE 30 ML	26773022	AZ. CHIM. RIUN. ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA
LEVOTUSS	"30 MG/5 ML SCIROPPO" 1 FLACONE 200 ML	26752016	DOMPE' FARMACEUTICI SPA
LEVOTUSS	"60 MG/ML GOCCE ORALI, SOLUZIONE" FLACONE 30 ML	26752028	DOMPE' FARMACEUTICI SPA
SALVITUSS	"0,6% GOCCE" FLACONE 30 ML	27661026	F.I.R.M.A. SPA
SALVITUSS	"0,6% SCIROPPO" 1 FLACONE 200 ML	27661014	F.I.R.M.A. SPA
TAU-TUX	"0,6% SCIROPPO" FLACONE 200 ML	26973014	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
TAU-TUX	"6% GOCCE ORALI,SOLUZIONE" FLACONE 30 ML	26973026	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***DIIDROCODEINA + ACIDO BENZOICO****		**R05DA20**
PARACODINA SCIROPPO	FLACONE SCIROPPO 100 G	8096024	ABBOTT S.P.A.

NOTA 32

Interferoni	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:*
- Interferone alfa 2a ricombinante	- epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con ipertransaminasemia; epatite cronica B-Delta (monoterapia); - in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva; - in monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV; - leucemia a cellule capellute, leucemia mieloide cronica, sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione, linfoma non-Hodgkin follicolare, melanoma maligno; - carcinoma renale avanzato, linfoma cutaneo a cellule T; ******
- Interferone alfa 2b ricombinante	- epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con ipertransaminasemia; epatite cronica B-Delta (monoterapia); - in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva; - in monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV; - leucemia a cellule capellute, leucemia mieloide cronica, sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione, linfoma non-Hodgkin follicolare, melanoma maligno; - mieloma multiplo, tumore carcinoide; ******
- Interferoni alfa-2a e alfa-2b peghilati	- in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia in pazienti mai trattati in precedenza con interferone o trattati con risposta solo temporanea e successiva recidiva; - in combinazione con ribavirina in pazienti senza risposta sostenuta a monoterapia con Interferone con malattia avanzata (presenza di ponti porto-centrali alla biopsia epatica e/o diagnosi clinica di cirrosi epatica) o infezione da genotipo HCV 2 o 3; ******
- Interferone n-1 linfoblastoide	- epatite cronica B HBV-DNA-positiva con ipertransaminasemia; - epatite cronica B-Delta (monoterapia); - epatite cronica C con ipertransaminasemia, in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina in pazienti mai trattati in precedenza con interferone o trattati con risposta solo temporanea e successiva recidiva; - leucemia mieloide cronica; ******
- Interferone alfa naturale alfa-n3 (leucocitario)	in presenza di: a) documentata intolleranza soggettiva o b) neutro o piastrinopenia (neutrofili persistentemente inferiori a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mm c); che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica; limitatamente alle indicazioni: - epatite cronica B e B-Delta; - in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C con ipertransaminasemia, con esclusione di pazienti non responders a un precedente ciclo di trattamento con interferoni; in presenza di documentata intolleranza ad altri interferoni limitatamente alle indicazioni: - leucemia a cellule capellute; - leucemia mieloide cronica; - mieloma multiplo; - linfoma non-Hodgkin; - micosi fungoide; - sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione; - carcinoma renale; - melanoma maligno; ******
- Iinterferone alfacon-1	in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: nell'epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post trattamento e successiva recidiva.

Motivazioni e criteri applicativi

Oltre la metà dell'impiego di interferoni (IFN) è finalizzata al trattamento delle epatiti croniche virali. In queste indicazioni, l'uso degli IFN è probabilmente destinato a subire in tempi brevi alcune modificazioni (sostituzione o combinazione con antivirali).

- **Epatite cronica B**

La durata del trattamento con interferone nell'epatite cronica B da HBV HBeAg positiva è di 16-24 settimane. La durata del trattamento nell'epatite cronica HBeAg negativa può variare da 1 a 2 anni. Il prolungamento oltre i 6 mesi dovrebbe essere riservato a pazienti che presentino una risposta al trattamento (riduzione dei valori di transaminasi pari ad almeno il 50% del basale e/o decremento di 1 logaritmo dei livelli di HBVDNA rispetto a quelli pre/trattamento).
Nel 30-50% dei pazienti con epatite cronica B HBVDNA-positiva HBeAg-positiva il trattamento con IFN per 6 mesi determina una risposta terapeutica efficace (normalizzazione di ALT, negativizzazione di HBeAg e di HBV-DNA); più tardivamente si verifica in molti di essi la negativizzazione di HBsAg; la risposta virologica è in genere duratura, ed è seguita nel tempo da attenuazione fino alla scomparsa dei reperti istologici di epatite cronica; più basse sono le percentuali di risposta nei bambini (1-3). Gli IFN sono meno efficaci nell'epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa. Tuttavia recentemente è stato dimostrato che un trattamento prolungato per 12 – 24 mesi con dosi standard di interferone (3-6 MU tre volte la settimana) può ottenere una risposta virologica e biochimica a lungo termine (5-7 anni) nel 18-30% dei casi, con miglioramento istologico e della prognosi (4-6). Questi dati, e le recenti riserve sull'alternativa lamivudina, suggeriscono di estendere l'indicazione agli interferoni all'epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa come del resto indicato nelle più recenti linee guida internazionali (7, 8). L'uso dell'IFN non ha indicazione e può essere dannoso nei soggetti con transaminasi normali, che sono peraltro in larghissima maggioranza HBV-DNA-negativi.

- **Epatite cronica B con sovrapposizione Delta (B/D)**

IFN è scarsamente efficace, con risposta sostenuta in meno del 15% dei casi (3); sono richiesti dosaggi elevati (9 MU tre volte la settimana per uno-due anni), spesso non tollerati o tollerati con grave abbassamento della qualità di vita.

- **Epatite cronica C**

La durata del trattamento con interferoni peghilati in combinazione con ribavirina nell'epatite cronica da HCV in soggetti mai trattati in precedenza con interferone è di 24 settimane da protrarre a 48 settimane nei pazienti con infezione da genotipo 1 o 4 che presentino negatività della ricerca di HCVRNA alla 24° settimana e che abbiano presentato un decremento di almeno 2 logaritmi dei livelli di HCVRNA rispetto a quelli pre terapia e/o negatività della ricerca di HCVRNA dopo 12 settimane di terapia. La durata della terapia nei pazienti precedentemente trattati con interferone è di 24-48 settimane sulla base delle caratteristiche individuali nei soggetti che abbiano presentato un decremento di almeno 2 logaritmi dei livelli di HCVRNA rispetto a quelli pre terapia e/o negatività della ricerca di HCVRNA dopo 12 settimane di terapia. La durata del trattamento degli interferoni standard in combinazione con ribavirina nell'epatite cronica da HCV è di 24 settimane da protrarre a 48 settimane nei pazienti recidivanti dopo monoterapia e/o con infezione da genotipo 1 o 4 e viremia HCV elevata (superiore a 800.000 IU/mL) che presentino negatività della ricerca di HCVRNA alla 24° settimana.
L'innovazione terapeutica di maggior rilievo è rappresentata dagli interferoni-peghilati (IFN- Peg), che mantengono tassi ematici di interferone costantemente elevati per periodi più protratti a cui consegue una più accettabile posologia, con una sola somministrazione settimanale. Il trattamento per 48 settimane con IFN-Peg in monoterapia ottiene percentuali di risposta sostenuta (cioè a 6 mesi dopo sospensione) superiori a quelle ottenibili con IFN standard: fra 24% e 38%, rispetto a 12% e 17% (9,10). Il trattamento per 48 settimane con la combinazione IFN-Peg più ribavirina ha ottenuto percentuali di risposta sostenuta superiori al 50% significativamente più elevate rispetto a quelle ottenute con interferone alfa 2b e ribavirina (11, 12).
La risposta virologica e biochimica è associata a un miglioramento degli indici istologici di necroinfiammazione e - in minor misura - di fibrosi (9-12). È omogenea l'identificazione dei fattori predittivi di risposta, che sono: genotipo diverso dal genotipo 1, bassa viremia e assenza di cirrosi.
Il ritrattamento con interferone standard e ribavirina dei pazienti senza risposta a monoterapia con interferone ha ottenuto percentuali di risposta sostenuta del 12-15% (13). Il ritrattamento con interferoni-peghilati è risultato più efficace inducendo risposte sostenute pari al 34-40% (13). Il ritrattamento dei pazienti che hanno recidivato dopo monoterapia con interferone ha ottenuto percentuali di risposta del 47% nei pazienti trattati con interferone standard e ribavirina e del 60% in quelli trattati con interferoni peghilati e ribavirina (13). I più importanti fattori predittivi di risposta al ritrattamento con interferone e ribavirina sono risultati: l'infezione da genotipo 2 e 3 e una risposta virologica parziale durante il primo trattamento. La decisione sul ritrattamento di pazienti senza risposta ad un primo ciclo di terapia dovrebbe quindi essere basata: sul tipo di risposta al trattamento precedente, sulla gravità della malattia di fegato, sul genotipo di HCV, sulla tolleranza e l'aderenza alla terapia precedente (14).
Sono in corso numerosi studi sul ritrattamento con dosi più elevate di interferone standard e/o con IFN-Peg in combinazione con ribavirina di pazienti senza risposta a terapia con interferone standard e ribavirina;da questi studi non sono ancora giunte evidenze conclusive anche se i dati preliminari sulla risposta al ritrattamento indicano percentuali di risposta sostenuta intorno all' 11% (15). Inoltre sono in corso di svolgimento studi mirati a valutare l'utilità di una terapia "di mantenimento" con IFN-

Peg in pazienti senza risposta a ritrattamento e con malattia avanzata, finalizzata a prevenire l'evoluzione verso la cirrosi scompensata e l'epatocarcinoma (15); anche da questi studi si attendono evidenze conclusive.
Gli studi clinici sull'interferone alfa naturale leucocitario n3 sono assai meno numerosi di quelli sugli altri interferoni alfa. Il suo profilo di sicurezza è pertanto meno conosciuto.
Nell'epatite cronica C, è stata attribuita all'IFN alfa-n3, anche in dosi elevate, una minor incidenza di effetti indesiderati rispetto agli altri IFN. Questo vantaggio, segnalato in studi non controllati, non sembra confermato da un *trial* controllato e randomizzato di confronto fra dosi diverse di IFN alfa-n3 leucocitario, che riporta percentuali di sospensione per intolleranza (5% con 5 MU e 21% con 10 MU tre volte la settimana), non inferiori a quelle registrate nei *trials* con altri interferoni (16). Si ricorda che non può essere considerato fenomeno di intolleranza la reazione febbrile simil-influenzale che segue la somministrazione delle prime dosi di interferone, che è facilmente dominata dal paracetamolo e che non si ripete con il prosieguo del trattamento oltre i primi tre mesi. Si segnala, infine, che l'interferone alfa naturale leucocitario n3 ha un costo più elevato degli altri interferoni standard, in assenza di chiare evidenze di un vantaggio terapeutico.
L'interferone alfacon-1 (*Consensus Interferon*) è un interferone sintetico, ricombinante, costruito con sequenze di aminoacidi della famiglia degli alfa interferoni. Ha un profilo di efficacia e di effetti avversi non differente da quello di altri interferoni, ben documentato da *trials* randomizzati (17). Sono in corso studi controllati volti a valutare efficacia e tollerabilità dell'interferone alfacon-1 in combinazione con ribavirina nella terapia dell'epatite cronica da HCV. Uno studio pilota pubblicato recentemente indica che tale combinazione è in grado di indurre percentuali di risposta superiori al 60% nel genotipo 2 e 3 e al 30% nel genotipo 1 e 4 (18).
Le sperimentazioni cliniche finora pubblicate non hanno fornito prove convincenti di efficacia dell'interferone beta nelle epatiti virali croniche. Sono in corso altre sperimentazioni con dosaggi e regimi diversi di somministrazione. Pertanto l'instaurazione *ex novo* di un trattamento con interferone beta non può essere autorizzata. Si fa rilevare che le epatiti croniche virali non sono incluse fra le indicazioni dell'interferone beta nel *British National Formulary* del settembre 2001 né nell'*American Hospital Formulary Service* 2002.
Per l'interferone beta allo stato attuale delle conoscenze non vi sono indicazioni per la terapia delle epatiti croniche B, C, e B-Delta.

- **Epatite acuta da HCV**

Diverse meta-analisi hanno dimostrato che l'impiego dell'interferone nell'epatite acuta da HCV riduce significativamernte del 30-40% la percentuale dei soggetti con cronicizzazione (19). Inoltre recentemente l'impiego di regimi di induzione con somministrazione quotidiana di interferone a dosi di 5-10 MUI seguiti dalla somministrazione trisettimanale delle stesse dosi per 24 settimane hanno fatto regsitrare percentuali di cronicizzazione inferiori al 5% (19) . Pur non essendovi indicazioni chiare sulla posologia, sul timing ideale e sulla durata della terapia le linee guida internazionali consigliano di iniziare la terapia in caso di manacata negativizzazione dell' HCVRNA a 2-4 mesi dall'infezione acuta protraendo il trattamento per 16-24 settimane (19). Sono in corso dei *trials* per identificare le posologie, il timing, la durata del trattamento e l'utilità dell'impiego di interferoni peghilati e/o di ribavirina, in tale contesto.

Bibliografia.

1. Lau DTY, et al. Long term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;**113**:1660-7.
2. Niederau C, et al. Long term follow up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;**334**:1422-7.
3. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical review. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;**31**:781-93.
4. Manesis EK and Hadziyannis SJ. Interferon alfa treatment and re-treatment of Hepatitis B eantigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; **121**: 101-09.
5. Brunetto MR, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long term cohort study Hepatology 2002; **36**: 263-70.
6. Lampertico P, et al. Long term suppression of Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24 month interferon therapy. *Hepatology* 2003; **37**: 756-63.
7. Lok ASF, et al. Chronic Hepatitis B *Hepatology*; 2001; **34**: 1223-41.
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B 13-14 September 2002 Geneva Switzerland Consensus Statement. *J Hepatology* 2003; **38**:533-40.
9. Lindsay KL, et al. for the Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double blind *trial* comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;**34**:395-403.
10. Zeuzem S, et al. Peg interferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;**343**:1666-72.
11. Manns MP, et al. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised *trial*. *Lancet* 2001;**358**:958-65.
12. Fried MW, et al. Peg Interferon alf 2a plus Ribavirin in chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975-82.
13. Shiffman ML, et al. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;**36**: S128-35
14. National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12 2002. *Hepatology* 2002; **36**: S3-S20.

15. Shiffman ML, et al. Retreatment of HCV non/responders with peginterferon and ribavirin> results from the lead/in phase of the hepatitis C antiviral long/term treatment against cirrhosis (HALT-C) *trial. Hepatology* 2002;**36**: 295A.
16. Simon MD, et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-n3: a multicenter, randomized, open-label *trial. Hepatology* 1997;**25**:445-8.
17. Keeffe EB, et al. Therapy of hepatitis C: Consensus interferon trial. *Hepatology* 1997;**26**(Suppl 1):S101
18. G. Fattovich, et al. Randomized *trial* of consensus interferon in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C J Hepatol 2003; **39**:843-849
19. Alberti A, et al. Therapy of acute hepatitis C *Hepatology* 2002; **36**: S195-200

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***INTERFERONE ALFA NATURALE LEUCOCITARIO N-3****		**L03AB01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ALFAFERONE	"6.000.000 U.I. SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	26518050	ALFA WASSERMANN S.P.A.
ALFAFERONE	"1.000.000 U.I. SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	26518011	ALFA WASSERMANN S.P.A.
ALFAFERONE	"3.000.000 U.I SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	26518062	ALFA WASSERMANN S.P.A.
ALFATER	"3.000.000 UI/ML SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" FIALA DA 1 ML	28820076	HARDIS S.P.A.
ALFATER	"6.000.000 UI/ML SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" FIALA DA 1 ML	28820088	HARDIS S.P.A.
BIAFERONE	"6.000.000 UI/ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" FIALA 1 ML	27929090	KEDRION S.P.A.
BIAFERONE	"3.000.000 UI/ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" FIALA 1 ML	27929088	KEDRION S.P.A.
CILFERON A	"6.000.000 UI SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	28292011	JANSSEN CILAG S.P.A.
CILFERON A	"3.000.000 SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	28292023	JANSSEN CILAG S.P.A.
CILFERON A	"1.000.000 UI SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	28292035	JANSSEN CILAG S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***INTERFERONE ALFA 2A***		**L03AB04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ROFERON A	"3" 1 FLAC. SOLUZ. INIETT. 3.000.000 U.I. 1ML	25839010	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	"6" 1 FLAC. SOLUZ. INIETT. 6.000.000 U.I.	25839059	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	"9" 1 FLAC. SOLUZ. INIETT. 9.000.000 U.I. 1 ML	25839022	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	3 MIU/O,5 ML SOLUZ. INIETT. 1 SIR PRERIEMPITA USO IM/SC	25839111	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	6 MIU/O,5 ML SOLUZ. INIETT. 1 SIR PRERIEMPITA USO IM/SC	258391212	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	9 MIU/O,5 ML SOLUZ. INIETT. 1 SIR PRERIEMPITA USO IM/SC	25839263	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	3 MIU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA USO IM/SC	025839111	ROCHE SpA

ROFERON A	6 MIU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA USO IM/SC	025839212	ROCHE SpA
ROFERON A	9 MIU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA USO IM/SC	025839263	ROCHE SpA

PRINCIPIO ATTIVO	***INTERFERONE ALFA 2B ****		**L03AB05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
INTRONA	3 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832117	SCHERING-PLOUGH EUROPE
INTRONA	1 MIU POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE + 1 KIT PER INIEZIONE USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832016	SCHERING-PLOUGH EUROPE
INTRONA	5 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832156	SCHERING-PLOUGH EUROPE
INTRONA	30 MIU SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA MULTIDOSE - CARTUCCIA IN PENNA MULTIDOSE 1 PENNA + 6 KIT PER INIEZIONE USO SOTTOCUTANEO	34832345	SCHERING-PLOUGH EUROPE
INTRONA	18 MIU SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA MULTIDOSE - CARTUCCIA IN PENNA MULTIDOSE 1 PENNA + 6 KIT PER INIEZIONE USO SOTTOCUTANEO	34832319	SCHERING-PLOUGH EUROPE
INTRONA	25 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832271	SCHERING-PLOUGH EUROPE
INTRONA	10 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832194	SCHERING-PLOUGH EUROPE
INTRONA	18 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832232	SCHERING-PLOUGH EUROPE

PRINCIPIO ATTIVO	***INTERFERONE ALFA 2B PEGILATO****		**L03AB**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
PEGINTRON	80 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852069	SCHERING-PLOUGH EUROPE
PEGINTRON	100 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852119	SCHERING-PLOUGH EUROPE
PEGINTRON	120 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852160	SCHERING-PLOUGH EUROPE
PEGINTRON	150 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852210	SCHERING-PLOUGH EUROPE
PEGINTRON	50 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852018	SCHERING-PLOUGH EUROPE
PEGINTRON	50 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IN CARTUCCIA A DUE SCOMPARTI IN 1 PENNA PRERIEMPITA + 1 AGO + 2 TAMPONI USO SOTTOCUTANEO	034852311	SCHERING PLOUGH SpA

PEGINTRON	80 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IN CARTUCCIA A DUE SCOMPARTI IN 1 PENNA PRERIEMPITA + 1 AGO + 2 TAMPONI USO SOTTOCUTANEO	034852350	SCHERING PLOUGH SpA
PEGINTRON	100 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IN CARTUCCIA A DUE SCOMPARTI IN 1 PENNA PRERIEMPITA + 1 AGO +2 TAMPONI USO SOTTOCUTANEO	034852398	SCHERING PLOUGH SpA
PEGINTRON	120 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IN CARTUCCIA A DUE SCOMPARTI IN 1 PENNA PRERIEMPITA + 1 AGO + 2 TAMPONI USO SOTTOCUTANEO	034852436	SCHERING PLOUGH SpA

PRINCIPIO ATTIVO	***INTERFERONE ALFA N1 ****		**L03AB06**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
HUMOFERON	1 FLACONCINO 3 M.U. 1 ML	27381019	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
HUMOFERON	"5" 1 FLAC 1 ML IM-SC 5 MU/ML	27381033	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
HUMOFERON	1 FLACONCINO 10 M.U. 1 ML	27381021	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
WELLFERON	SOLUZIONE INIETTABILE FLACONCINO 1 ML 5.000.000 UI	26705032	THE WELLCOME FOUNDATION LTD
WELLFERON	SOLUZIONE INIETTABILE SC 1 FLAC. 1 ML 3.000.000 UI	26705018	THE WELLCOME FOUNDATION LTD S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***INTERFERONE ALFA-2A PEGILATO****		**L03AB**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
PEGASYS	135 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML (270 MCG/ML) + 1 AGO PER INIEZIONE USO SOTTOCUTANEO	35683059	ROCHE REGISTRATION LIMITED
PEGASYS	180 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML 360 MCG/ML) + 1 AGO PER INIEZIONE USO SOTTOCUTANEO	35683073	ROCHE REGISTRATION LIMITED

PRINCIPIO ATTIVO	***INTERFERONE ALFACON-1***		**L03AB09**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
INFERGEN	"9 MICROGRAMMI SOLUZIONE INIETTABILE' 1 FIALA + 1 SIRINGA + 2 AGHI	34418018	YAMANOUCHI EUROPE B.V.

NOTA 32 BIS

- lamivudina	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - epatite cronica B HBV-DNA-positiva, in soggetti con malattia rapidamente evolvente verso l'insufficienza epatica grave o in lista attiva per trapianto o con malattia evolutiva e avanzata in cui l'interferone sia controindicato o non tollerato o inefficace; - per l'impiego post-trapianto; - per il trattamento e per la prevenzione delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi in portatori cronici di HbsAg.

Motivazioni e criteri applicativi:
Nei pazienti con epatite B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa (il 90% dei casi di epatite B attualmente in Italia), la lamivudina negativizza HBV-DNA e normalizza ALT in una percentuale di pazienti del 65-80% alla fine del primo anno di trattamento, del 50-60% alla fine del secondo e del 30-40% alla fine del terzo anno (1). La sospensione del trattamento è seguita dalla riattivazione dell'epatite nel 90% dei *responders* (2).
Il problema della lamivudina è l'emergere, durante il trattamento, di mutanti dell'HBV parzialmente o totalmente resistenti e, soprattutto, le segnalazioni, che sembrano in crescendo, di riesacerbazioni molto gravi e anche fatali in relazione all'emergere dei mutanti (3), particolarmente in cirrotici (valori di transaminasi elevati fino al *range* dell'epatite acuta, tendenza all'aumento della bilirubina e alla riduzione dell'attività protrombinica). Anche se non ancora precisamente quantificabile, questo rischio non è irrilevante (5-7). D'altra parte, anche la sospensione della terapia nei soggetti in remissione espone al rischio di riesacerbazioni, osservate nel 15-20% dei casi, in un terzo dei quali con epatite clinicamente grave (4).
La lamivudina va quindi limitata ai soggetti con forme evolutive e avanzate di epatite B (ovvero in cui siano dimostrabili alla biopsia ponti porto-centrali o vi siano segni clinici di cirrosi) nei quali non è indicata o è inefficace o non tollerata la terapia con interferone che rimane la terapia di prima linea (7, 8).
Nell'epatite cronica HBeAg positiva la lamivudina può essere sospesa 3-6 mesi dopo la clearance di HBeAg. La durata minima di trattamento è un anno. La prosecuzione del trattamento nei pazienti senza sieroconversione e/anti e va valutata tenendo presente il rischio di lamivudino-resistenza.
Non esistono né dati da *trial* controllati, né un consenso unanime sulla durata ottimale della terapia con lamivudina nei pazienti con epatite HBeAg negativa né sull'utilità di proseguire il trattamento con lamivudina nei pazienti con infezione da ceppi mutanti resistenti, nei pazienti che non sono in lista per trapianto e che non hanno presentato una malattia epatica in fase di scompenso (7, 8). È stato dimostrato che la terapia con altri antivirali impiegata tempestivamente, è in grado di indurre un controllo della replicazione di questi ceppi mutanti ed una remissione delle riacutizzazioni di epatite, consentendo anche il trapianto di fegato (9). Sarà da valutare quale sia la durata ottimale di una terapia antivirale anti HBV e quale sia, nel lungo periodo (più di 2 anni), l'incidenza di comparsa di mutanti resistenti anche con l'impiego dei nuovi antivirali.
Nel post-trapianto, la lamivudina appare efficace sia per la prevenzione sia per il trattamento della recidiva (10); per la prevenzione, è stata usata sia da sola (11) sia in combinazione con dosi ridotte di immunoglobuline anti-HBV (12).
L'uso della lamivudina post-trapianto non è fra le indicazioni autorizzate in scheda tecnica; per la sua importanza è stato inserito nella Legge 648/96.
In uno studio prelimininare, la lamivudina si è rivelata del tutto inefficace nell'epatite cronica delta (13).

Bibliografia

1. Hadziyannis SJ, et al. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003; **23**:81-8.
2. Almasio P, et al. Hepatitis B: prognosis and treatment. In: McDonald JWD et al Eds. Evidence-based Gastroenterology and Hepatology. London: BMJ Books, 1999;305-19.
3. Liaw YF, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD Motif mutation during Lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;**30**:567-72.
4. Honkoop P, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of Lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;**32**:635-9.
5. Lampertico P, et al. YMDD mutanyts, hepatocellular carcinoma and hepatic decompensation in patients with HBV-related cirrhosis treated long term with lamivudine monotherapy Dig Liv Dis 2001; 33:104.
6. Di Marco et al. The corse of anti-HBe/HBVDNA positive chronic liver disease during long term lamivudine treatment. J Hepatology 2003; 38 (Suppl 2):25.
7. Lok ASF, et al. Chronic Hepatitis B: Update of Recommedations. *Hepatology* ; 2004; **in press.**
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B 13-14 September 2002 Geneva Switzerland Consensus Statement. *J Hepatology* 2003; **38**:533-40.
9. Perrillo R et a. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; **32**:129-34.

10. Perrillo R, et al. Multicenter study of Lamivudine therapy for hepatitis B after transplantation. *Hepatology* 1999;**29**:1581-6.
11. Mutimer DJ, et al. Lamivudine without HBIG for prevention of graft infection by hepatitis B; long term follow up. *Hepatology* 1999;**30**:301.
12. Angus PW, et al. Combination low dose Hepatitis B Immune Globulin (HBIG) and Lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplant hepatitis B. *Hepatology* 1999;**30**:301.
13. Lau DTY, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;**30**:546-9.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	*LAMIVUDINA*		**J05AF05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ZEFFIX	100 MG 28 COMPRESSE FILMRIVESTITE IN BLISTER USO ORALE	34506016	GLAXO GROUP LIMITED
ZEFFIX	5 MG/ML SOLUZIONE ORALE 1 FLACONE 240 ML USO ORALE	34506030	GLAXO GROUP LIMITED

NOTA 36

Ormoni androgeni: - testosterone - metiltestosterone	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - ipogonadismi maschili primitivi e secondari; - pubertà ritardata. La prescrizione degli ormoni androgeni non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***TESTOSTERONE ****		**G03BA03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ANDRIOL	" 40 MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE	24585034	ORGANON ITALIA S.P.A
TESTO ENANT	IM 1 FIALA 2 ML 250 MG	9746025	GEYMONAT SPA
TESTOVIS	IM 2 FIALE 2 ML 100 MG	3559059	LABORATORIO FARMACEUTICO SIT SPECIALITA' IGIENICO TERAPEUTICHE S.R.L
PRINCIPIO ATTIVO	*METILTESTOSTERONE**		**G03BA02**

NOTA 39

Ormone della crescita (somatotropina)	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* Età evolutiva - bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio: I. a) statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno ≤ -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità; oppure b) velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS); oppure c) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto b; e II. a) risposta di GH < 10 μg/L ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti; oppure b) risposta di GH < 20 μg/L nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina; oppure c) secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne < 3 μg/L in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGF1 < -2 DS; - sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata; - deficit staturale nell'insufficienza renale cronica; - sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi; Età adulta - soggetti con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica <3μg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, per: a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni); b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.

Motivazioni e criteri applicativi

-Età evolutiva

Il trattamento con l'ormone della crescita va effettuato in neonati con ipopituitarismo e nei bambini con bassa statura e/o bassa velocità di crescita staturale che presentano una delle caratteristiche (clinico-auxologiche o di diagnostica di immagini) di cui al punto I e nei quali, contemporaneamente, sia dimostrato il deficit di GH in base ad una delle modalità di cui al punto II.

Il trattamento con GH biosintetico può essere effettuato fino al raggiungimento della statura definitiva e deve essere proseguito in età adulta nei pazienti in cui sia stato confermato un deficit permanente di GH, secondo i criteri applicabili in età adulta.

Il trattamento non va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate.

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere effettuata solo se valutata e autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali con l'istituzione di un registro, assumendo come modello di riferimento il registro operante nella Regione Piemonte.

Le Autorità Sanitarie preposte alle attività di controllo invieranno i dati dei Registri Regionali, con cadenza annuale, all'Istituto Superiore di Sanità che si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale. Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie per cui è indicata la terapia con GH è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari.
In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta < 3 µg/L dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.
Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH < 9 µg/L. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Bibliografia di riferimento

1. American Association of Clinical Endocrinologist AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocr Pract* 1998; **4**:165-73.
2. Buckaway CK, et al. The IGF-I generation test revisited: A marker of the GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5176-83.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:379-81.
4. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3990-3.
5. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995;**127**:857-67.
6. Hoffman DM, et al. Diagnosis of Growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; **344**: 482-3.
7. Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrino*l 1999; **51**: 551-7.
8. Pena-Almazan S.et al. Growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; **86**: 5691-4.
9. Saggese G, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 1998;**50**:320-40.
10. Takahashi, et al. Short stature caused by mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996; **334**: 432-6
11. Zadik Z, et al. The definition of a spontaneous Growth Hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:801-5.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***SOMATROPINA****		**H01AC01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 0,6 UI IN 7 SIR. MONONOSE	26844187	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 3 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844225	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 2,4 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844213	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 1,8 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844201	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 1,2 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844199	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 3,6 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844237	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 5,4 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844264	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 4,2 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844249	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 4,8 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844252	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"KABIVIAL" 1 TUBOFIALA 4 U.I.	26844023	PHARMACIA A.B.

GENOTROPIN	"KABIPEN" 1 TUBOFIALA 16 UI	26844098	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 6 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844276	PHARMACIA A.B.
HUMATROPE	1 FLAC. LIOF 4 UI (1,33 MG) + 1 FLAC. 2 ML	26962011	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
HUMATROPE	CARTUCCIA 18 UI (6 MG)	26962047	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
HUMATROPE	1 FLAC. LIO 16 UI (5,33 MG) + DILUENTE	26962023	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
NORDITROPIN	"PENSET" 1 FLACONE LIOFILIZZATO 8 MG + 1 FLAC. SOLV. + PENSET	27686056	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	1 FLACONE LIOFILIZZATO 1,33 MG +1 FLAC. SOLV. 3 ML	27686017	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	1 FLACONE LIOFILIZZATO 4 MG + 1 FLAC. SOLV. 1 ML	27686031	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	SIMPLEX SOLUZIONE INIETTABILE 1 CARTUCCIA 5 MG/1,5 ML PER PENNA DOSATRICE	27686068	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	"PENSET" 1 FLACONE LIOFILIZZATO 4 MG + 1 FLACONE SOLVENTE + PENSET	27686043	NOVO NORDISK A/S
SAIZEN	1,33 MG - 3 FLACONI LIOFILIZZATO + 3 FIALE SOLVENTE	26863023	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.
SAIZEN	1 FLACONCINO POLV. 8 MG + 1 CARTUCCIA. SOLV. INSERITI IN UN DISPOSITIVO PER LA RICOSTRUZIONE	26863100	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.
SAIZEN	1,33 MG - 1 FLACONE LIOFILIZZATO + 1 FIALA SOLVENTE	26863011	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.
ZOMACTON	1 FLAC. LIOF. 4 MG −1 FIALA SOLV. 3,5 ML	27743032	FERRING S.P.A.

NOTA 40

Analoghi della somatostatina: - lanreotide - ocreotide	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - acromegalia; - sindrome associata a tumori neuroendocrini; - tumori neuroendocrini "non funzionanti" che esprimono recettori per la somatostatina.

Motivazioni e criteri applicativi

La somatostatina e i suoi analoghi, octreotide e lanreotide, inibiscono la secrezione del "*growth-hormone*" (GH) nel 90% dei pazienti affetti da acromegalia, nei quali persista un innalzamento del GH dopo terapia chirurgica o radioterapia o in cui non sussista un'indicazione chirurgica. Tale azione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia. Non vi sono al momento dati da studi randomizzati che ne consiglino l'utilizzo in prima linea in alternativa ai trattamenti locoregionali (1,2).

Questi farmaci hanno azione inibente sulla produzione di molti peptidi prodotti da tumori neuroendocrini e risultano quindi efficaci nel controllo delle sindromi associate a questa patologia. Il controllo dei sintomi si può ottenere nel 70-90% dei pazienti con tumore carcinoide metastatico e nel 50-85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari (3,4).

L'indicazione al trattamento dei tumori "non funzionanti" è controversa e deve essere limitata a quei casi in cui è dimostrata la presenza di recettori per la somatostatina, in particolare con Octreoscan, che, pur con limiti di sensibilità, rappresenta l'unico test disponibile per rilevare la presenza "in vivo" di una sufficiente espressione di recettori per il farmaco in oggetto.

Bibliografia

1. Newman CB. Medical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;**28**:171-90.
2. Steward PM. Current therapy for acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 2000;**11**:128-32.
3. Lamberts S, et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;**334**:246-54.
4. Tomasetti P, et al. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998;**93**:1468-71.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***LANREOTIDE ****		**H01CB03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
IPSTYL	"60 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE + 2 AGHI 1 SIRINGA PER INIEZIONE	29399108	IPSEN S.P.A
IPSTYL	"30 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	29399019	IPSEN S.P.A

PRINCIPIO ATTIVO	***OCTREOTIDE ****		**H01CB02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LONGASTATINA	"0,05 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27104013	ITALFARMACO S.P.A.
LONGASTATINA	"0,1 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27104025	ITALFARMACO S.P.A.
LONGASTATINA	"0,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 3 FIALE 1 ML	27104037	ITALFARMACO S.P.A.
LONGASTATINA	"1 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE	27104049	ITALFARMACO S.P.A.
SAMILSTIN	"0,05MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27284052	L P B ISTITUTO FARMACEUTICO SPA

SAMILSTIN	"1 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE	27284088	L P B ISTITUTO FARMACEUTICO SPA
SAMILSTIN	"0,1 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27284064	L P B ISTITUTO FARMACEUTICO SPA
SAMILSTIN	"0,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 3 FIALE 1 ML	27284076	L P B ISTITUTO FARMACEUTICO SPA
SANDOSTATINA	"0,05 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE DA 1 ML	27083017	NOVARTIS FARMA S.P.A.
SANDOSTATINA	"0,1 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE DA 1 ML	27083029	NOVARTIS FARMA S.P.A.
SANDOSTATINA	"0,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 3 FIALE DA 1 ML	27083031	NOVARTIS FARMA S.P.A.
SANDOSTATINA	"1 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE	27083043	NOVARTIS FARMA S.P.A.
LONGASTATINA LAR	"LAR 10 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE 2 ML + SET DA INIEZIONE	027104052	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 20 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE 2 ML + SET DA INIEZIONE	027104064	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 30 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE 2 ML + SET DA INIEZIONE	027104076	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 10 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" FLACONE POLVERE + SIRINGA PRERIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	027104088	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 20 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" FLACONE POLVERE + SIRINGA PRERIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	027104090	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 30 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE " FLACONE POLVERE + SIRINGA PRERIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	027104102	ITALFARMACO SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 10 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE DA 2 ML + SET DA INIEZIONE	027083056	NOVARTIS FARMA SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 20 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE DA 2 ML + SET DA INIEZIONE	027083068	NOVARTIS FARMA SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 30 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE DA 2 ML + SET DA INIEZIONE	027083070	NOVARTIS FARMA SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 10 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE " FLACONE POLVERE + SIRINGA PRERIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	027083082	NOVARTIS FARMA SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 20 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" FLACONE POLVERE + SIRINGA PRERIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	027083094	NOVARTIS FARMA SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 30 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" FLACONE POLVERE + SIRINGA PRERIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	027083106	NOVARTIS FARMA SpA

NOTA 41

- calcitonina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:* - Morbo di Paget. La prescrizione della calcitonina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

La calcitonina è un ormone ipocalcemizzante, un peptide di 32 aminoacidi, normalmente prodotto dalle cellule C della tiroide. L'azione ipocalcemica è principalmente dovuta alla potente azione inibitoria esercitata sugli osteoclasti. Questa caratteristica è efficacemente sfruttata nel trattamento dei disordini ossei come la malattia di Paget e nell'ipercalcemia (1).

Per quanto riguarda l'osteoporosi, non vi sono prove univoche di efficacia clinica in termini di riduzione di fratture. Nonostante che la calcitonina produca, rispetto al placebo, un aumento della massa ossea (2), non sono documentate in letteratura variazioni di rilievo dell'incidenza di fratture (3) e, comunque, l'aumento di massa ossea è minore rispetto a quello indotto dall'alendronato (4). Uno studio condotto dal *Cochrane Group* per stabilire l'efficacia del trattamento con calcitonina rispetto al placebo, nei pazienti in trattamento con corticosteroidi, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'aumento di massa ossea e il rischio relativo di fratture (5). La calcitonina può causare nausea, diarrea e flushing. Alcuni pazienti possono diventare resistenti nelle terapie a lungo termine forse a causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti (6).

Bibliografia

1. Sexton PM, et al. Calcitonin. *Curr Med Chem* 1999;**6**:1067-93.
2. Gruber HE, et al. Osteoblast numbers after calcitonin therapy: a retrospectiv study of paired biopsies obtained during longterm calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2000;**66**:29-34.
3. Mincey BA, et al. Prevention and treatment of osteoporosis in women with breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2000;**75**:821-9.
4. Downs RW Jr,, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin far treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:1783-8.
5. Cranney A, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;**4.**
6. Muff R, et al. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporis. *Osteoporos Int* 1991;**1**:72-5.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***CALCITONINA DI SALMONE ****		**H05BA01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BIOCALCIN	5 FIALE 50 U.I. 1 ML	27795018	ESSETI FARMACEUTICI S.P.A.
BIOCALCIN	5 FIALE 100 U.I. 1 ML	27795020	ESSETI FARMACEUTICI S.P.A.
CALCIOSINT	5 FIALE 1 ML 50 UI	27330012	PULITZER ITALIANA S.R.L.
CALCIOSINT	5 FIALE 1 ML 100 UI	27330024	PULITZER ITALIANA S.R.L.
CALCIOTON	5 FIALE 1 ML 100 UI	27449014	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
CALCITONINA SANDOZ	"100 U.I./ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML + 5 SIRINGHE	23704048	NOVARTIS FARMA S.P.A.
CALCITONINA SANDOZ	"50 U.I./ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML + 5 SIRINGHE	23704051	NOVARTIS FARMA S.P.A.
CALCO	" 50 U.I. /ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27488016	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.

CALCO	"100 U.I. /ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27488028	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
CATONIN	5 FIALE 1 ML 100 UI	27749011	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
OSTEOCALCIN	5 FIALE 100 U.I.	27558028	TOSI FARMACEUTICI S.A.S.
OSTEOCALCIN	5 FIALE 50 U.I.	27558016	TOSI FARMACEUTICI S.A.S.
OSTEOVIS	5 FIALE 1 ML 100 U.I.	27349024	NUOVO CONSORZIO SANITARIO NAZIONALE S.R.L.
OSTEOVIS	5 FIALE 1 ML 50 U.I.	27349012	NUOVO CONSORZIO SANITARIO NAZIONALE S.R.L.
RULICALCIN	"100U.I. SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE	27392024	ALFA BIOTECH S.R.L.
SALMOFAR	5 FIALE 100 U.I.	28586028	L.A.FA.RE. S.R.L.
TONOCALCIN	5 FIALE 100 U.I.	25857184	ALFA WASSERMANN S.P.A.
TONOCALCIN	5 FIALE 50 U.I.	25857172	ALFA WASSERMANN S.P.A.

NOTA 42

Bifosfonati: - acido etidronico - acido clodronico	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni* - trattamento *del* Morbo di Paget*:* acido etidronico; - trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo: acido clodronico. La prescrizione dei bifosfonati non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi
I bifosfonati rallentano la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite.
L'effetto dei bifosfonati da sfruttare in clinica è il potere di inibire il riassorbimento osseo. È stato anche dimostrato che il bifosfonato acido clodronico agisce non solo tramite l'inibizione dell'attività degli osteoclasti, ma anche tramite una riduzione diretta delle cellule tumorali dell'osso con meccanismi ancora da definire, sia di tipo indiretto (alterazioni del microambiente dell'osso) sia di tipo diretto (apoptosi delle cellule tumorali, oltre che degli osteoclasti) (1-3).
Per quanto riguarda l'osteoporosi postmenopausale, l'etidronato, somministrato ciclicamente per via orale, non ha dimostrato nei *trial* clinici controllati risultati univoci e quindi non è da considerare di sicura efficacia rispetto a *end-point* clinici (4, 5).

Bibliografia
1. Kyle R. The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 2000;**132**:734.
2. Diel IJ, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;**339**:357.
3. Mundy Gr, et al. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998;**339**:398.
4. Cranney A, et al. Etidronate for treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;**2**.
5. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board Osteoporosis Society of Canada. *CMAJ* 1996;**155**:1113.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***ACIDO CLODRONICO ****		**M05BA02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ACIDO CLODRONICO	"300 MG/10 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 6 FIALE	35030028	GNR SPA
CLASTEON	"400 MG CAPSULE RIGIDE"10 CAPSULE	26372058	ABIOGEN PHARMA S.P.A.
CLASTEON	"300 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"6 FIALE	26372033	ABIOGEN PHARMA S.P.A.
CLIMACLOD	"300 MG/10 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 6 FIALE	35002029	MASTELLI S.R.L.
CLODRON	"400 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE	34721050	FIDIA FARMACEUTICI SPA
CLODRONATO	"300 MG/10 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 6 FIALE	35129030	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
CLODY	"300 MG SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 6 FIALE	34294037	PROMEDICA S.R.L.
DIFOSFONAL	"400 MG CAPSULE"10 CAPSULE	26510053	SOCIETA PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA

DIFOSFONAL	"300 MG/10 ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"" 6 FIALE 10 ML	26510038	SOCIETA PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA
MOTICLOD	"300 MG/10 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 6 FIALE 10 ML	35044039	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
NIKLOD	"300 MG SOLUZIONE PER INFUSIONE " 6 FIALE	34292033	ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO SRL
OSSITEN	"300" IV 6 FIALE 300 MG	26509036	ROCHE S.P.A.
OSSITEN	10 CAPSULE 400 MG	26509051	ROCHE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO ***ACIDO ETIDRONICO*** **M05BA01**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ETIDRON	30 CAPSULE 300 MG	23389012	ABIOGEN PHARMA S.P.A.

NOTA 48

<table>
<tr>
<td>Farmaci antiulcera:

Anti H2:
- cimetidina
- famotidina
- nizatidina
- ranitidina
- roxatidina,

Inibitori di pompa:
- esomeprazolo
- lansoprazolo
- omeprazolo
- pantoprazolo
- rabeprazolo</td>
<td>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni:

- durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):
▪ ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter pylori (Hp);
▪ per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione;
▪ ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio);
▪ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio);

- durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:
▪ sindrome di Zollinger-Ellison;
▪ ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante;
▪ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di inibitori di pompa protonica (es: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).

Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.
La prescrizione dei farmaci antiulcera non è rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.</td>
</tr>
</table>

Motivazioni e criteri applicativi

L'ulcera duodenale è associata a infezione da Hp nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%.
È stato dimostrato da numerosi *trial* randomizzati e da meta-analisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.
L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici HP positivi a basso grado di malignità.
Il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera per la prevenzione di risanguinamenti (1, 2).
Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro *trial* pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante (3).
La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), con o senza esofagite, ha tendenza alle recidive, che possono accentuare il danno esofageo ed esitare in metaplasia dell'epitelio a rischio di evoluzione neoplastica (esofago di Barrett). Nei soggetti oltre 45 anni, se la sintomatologia da reflusso è grave, o continua, o recidivante, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite (4), i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica (5, 6), che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte (7). I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'Hp sulla frequenza e intensità dei disturbi da MRGE (8). Un piccolo *trial*, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave (9), presenta manifeste improprietà metodologiche (es: valutazione non secondo intention to treat; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se i dati sono reinterpretati correttamente). Nella 8ª edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'Hp viene giudicata inefficace nel ridurre la frequenza di recidive della MRGE (10). Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consigliabile ("advisable") l'eradicazione dell'Hp nella MRGE solo nei soggetti che richiedano "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica" (11). Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da Hp associata ad acidosoppressione da inibitori di pompa protonica possa determinare gastrite atrofica, potenziale causa di carcinoma (12). Tuttavia, questa eventualità è stata rilevata dopo esposizione inusualmente intensa e protratta ad acido-soppressione (trattamento ininterrotto con 20-40 mg di omeprazolo/die per una durata media di 5 anni) ed è contraddetta da altri studi che impiegavano le stesse dosi di omeprazolo in soggetti con MRGE Hp-positivi e non rilevavano né atrofia gastrica né metaplasia (13).
Rimane da considerare il teorico vantaggio dell'eradicazione per prevenire l'insorgenza di carcinoma gastrico, per il quale l'infezione da Hp è solo uno dei fattori di rischio, insieme alla dieta, all'atrofia della mucosa, all'acquisizione dell'infezione nella prima infanzia (16), a fattori genetici e ad altri sconosciuti; e non c'è alcun indizio che indichi una riduzione di incidenza dopo eradicazione dell'Hp.

Bibliografia

1. De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2000;**320**:31-4.

2. Peterson WL, et al. Helicobacter pylori related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000;**160**:1285-91.
3. Danesh J, Pounder RE. Eradication of Helicobacter pylori and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;**355**:766-7.
4. Baldi F, et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;**30**:107-12.
5. Moss SF, et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: result of a Workshop meeting at Yale University School of Medicine, Dept of Surgery, Nov 16 et 17, 1997. *J Clin Gastroenterol* 1998;**27**:6-12.
6. *Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3 eds. Clinical Evidence. London: BMJ Publ Group, 2000:225-35.*
7. Inadomi JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;**121**:1095-100.
8. Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;**121**:1120-6.
9. Schwizer W, et al. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled *trial*. *Lancet* 2001;**357**:1738-42.
10. Delaney B, et al. Helicobacter pylori infection. In: Godlee F Ed. Clinical Evidence, 8° Edizione 2002, BMJ Publ. Group:458-9.
11. Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht 2-2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;**16**:167-80.
12. Kuipers EJ, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;**334**:1018-22.
13. Lundell L, et al. (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;**11**:319-26.
14. EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;**341**:1359-62.
15. Davey Smith G, et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 1998;**316**:1631-5.
16. Parsonnet J. Helicobacter pylori in the stomach – a paradox unmasked. *N Engl J Me*d 1996;**335**:278-80.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	*CIMETIDINA* *		**A02BA01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BIOMAG	"800 MG COMPRESSE"30 COMPRESSE	24464087	PULITZER ITALIANA S.R.L.
BIOMAG	50 COMPRESSE 400 MG	24464048	PULITZER ITALIANA S.R.L.
BRUMETIDINA	50 COMPRESSE 400 MG	24124024	BRUSCHETTINI SRL
BRUMETIDINA	"200 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE"10 FIALE 2 ML	24124036	BRUSCHETTINI SRL
CIMETIDINA	"400 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE	33956020	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
DINA	50 COMPRESSE DIVISIBILI 400 MG	24251074	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
NOTUL	30 COMPRESSE 800 MG	24179069	SOCIETA' STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MENDELEJEFF S.R.L.
TAGAMET	"200 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE"12 FIALE 2 ML	23572023	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
TAGAMET	"400" 50 BUSTINE 400 MG	23572148	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
TAGAMET	"400" 50 COMPRESSE 400 MG	23572062	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

TAGAMET	"800" 30 BUSTINE 800 MG	23572136	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
TAGAMET	"800" 30 COMPRESSE 800 MG	23572124	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
TEMIC	"400 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE	24149039	FARMA UNO S.R.L.
TEMIC	"800 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	24149054	FARMA UNO S.R.L.
ULCEDIN	"800" 30 COMPRESSE 800 MG	24443069	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
ULCEDIN	30 BUSTINE POLVERE 800 MG	24443083	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
ULCEDIN	50 BUSTINE POLVERE 400 MG	24443071	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
ULCEDIN	"400" 50 COMPRESSE CONFETTATE 400 MG	24443057	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
ULCODINA	30 BUSTINE 800 MG	24215081	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
ULCODINA	50 COMPRESSE 400 MG	24215079	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
ULCOMEDINA	50 COMPRESSE 400 MG	24496073	DE SALUTE S.R.L.
ULIS	50 BUSTINE 400 MG	24612069	LA.FA.RE. S.R.L.
ULIS	50 CAPSULE 400 MG	24612057	LA.FA.RE. S.R.L.
ULIS	30 BUSTINE 800 MG	24612083	LA.FA.RE. S.R.L.
ULIS	30 COMPRESSE 800 MG	24612071	LA.FA.RE. S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO ***ESOMEPRAZOLO*** **A02BC05**

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
AXAGON	14 CPR GASTRORESISTENTI DA 20 MG IN BLISTER AL/AL	35035157	SIMESA S.P.A.
AXAGON	14 CPR GASTRORESISTENTI DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	35035563	SIMESA S.P.A.
ESOPRAL	14 CPR GASTRORESISTENTI IN BLISTER DA 20 MG	35433022	BRACCO S.P.A.
ESOPRAL	14 CPR GASTRORESISTENTI IN BLISTER DA 40 MG	35433174	BRACCO S.P.A.
LUCEN	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 40 MG	35367414	ISTITUTO FARMACOBIOLOGIC O MALESCI S.P.A.
LUCEN	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 20 MG	35367263	ISTITUTO FARMACOBIOLOGIC O MALESCI S.P.A.
NEXIUM	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 20 MG	34972265	ASTRAZENECA S.P.A.
NEXIUM	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 40 MG	34972416	ASTRAZENECA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***FAMOTIDINA ****		**A02BA03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FAMODIL	10 COMPRESSE 40 MG	25924010	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
FAMODIL	IV 10 FIALE LIOF 20 MG + 10 FIALE 5 ML	25924034	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
GASTRIDIN	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	25925013	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
MOTIAX	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	26040030	NEOPHARMED SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***LANSOPRAZOLO ****		**A02BC03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LANSOX	"15 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28600029	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LANSOX	" 30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28600094	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LANSOX	" 15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28600070	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LANSOX	"30 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28600017	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LIMPIDEX	" 15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28755078	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
LIMPIDEX	" 30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28755092	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
LIMPIDEX	"15 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28755027	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
LIMPIDEX	"30 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28755015	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
ZOTON	"15 MG CAPSULE" 14 CAPSULE	28775029	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	"30 MG CAPSULE" 14 CAPSULE	28775017	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	" 30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28775094	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	" 15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI " 14 COMPRESSE	28775070	WYETH LEDERLE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***NIZATIDINA ****		**A02BA04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CRONIZAT	20 CAPSULE 150 MG	26617011	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
CRONIZAT	10 CAPSULE 300 MG	26617023	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
NIZAX	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26616019	ELI LILLY ITALIA S.P.A.

NIZAX	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE	26616021	ELI LILLY ITALIA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***OMEPRAZOLO ****		**A02BC01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ANTRA	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	28245114	ASTRAZENECA S.P.A.
ANTRA	"20 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	28245090	ASTRAZENECA S.P.A.
LOSEC	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26804106	ASTRAZENECA AB
LOSEC	"10 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26804082	ASTRAZENECA AB
MEPRAL	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26783098	BRACCO S.P.A.
MEPRAL	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26783086	BRACCO S.P.A.
OMEPRAZEN	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26803080	ISTITUTO FARMACOBIOLOGIC O MALESCI S.P.A.
OMEPRAZEN	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26803104	ISTITUTO FARMACOBIOLOGIC O MALESCI S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***PANTOPRAZOLO ****		**A02BC02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
PANTECTA	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN FLACONE	31834094	ABBOTT S.P.A.
PANTOPAN	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN FLACONE	31835097	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
PANTORC	14 CPR GASTRORESISTENTI 20 MG FLACONE	31981119	ALTANA PHARMA SPA
PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN FLACONE	31111091	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A
PANTECTA	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN BLISTER	031834029	ABBOTT SpA
PANTECTA	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI IN BLISTER AL/AL DA 40 MG	031834296	ABBOTT SpA
PANTOPAN	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN BLISTER	031835022	PHARMACIA ITALIA SpA
PANTOPAN	14 COMPRESSE DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	031835287	PHARMACIA ITALIA SpA
PANTORC	14 CPR GASTRORESISTENTI 20 MG BLISTER	031981044	ALTANA PHARMA SpA
PANTORC	14 COMPRESSE GASTRORESISTETI DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	031981311	ALTANA PHARMA SpA
PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN BLISTER	031111026	RECORDATI SpA
PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	031111293	RECORDATI SpA

PRINCIPIO ATTIVO	RABEPRAZOLO *		A02BC04
FARMACO	**CONFEZIONE**	**AIC**	**DITTA**
PARIET	1 BLISTER 14 CPR GASTRORESISTENTI 10 MG	34216022	JANSSEN CILAG S.P.A.
PARIET	1 BLISTER AL/AL 14 CPR GASTRORESISTENTI 20 MG	34216186	JANSSEN CILAG S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	RANITIDINA *		A02BA02
FARMACO	**CONFEZIONE**	**AIC**	**DITTA**
DOLILUX	" 300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35333032	FARMA UNO S.R.L.
DOLILUX	" 150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35333020	FARMA UNO S.R.L.
RANIBEN	SCIROPPO 200 ML (150 MG/10 ML)	25241098	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"20 COMPRESSE	25241050	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"20 COMPRESSE	25241086	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"SOLUBILE" 10 CPR EFFERV 300 MG	25241124	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"SOLUBILE" 20 CPR EFFERV. 150 MG	25241100	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"SOLUBILE"20 BUST GRAN. EFF 150 MG	25241148	F.I.R.M.A. SPA
RANIBLOC	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25490057	GLAXO ALLEN S.P.A.
RANIBLOC	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"20 COMPRESSE	25490018	GLAXO ALLEN S.P.A.
RANIDIL	"150 MG/10 ML SCIROPPO"FLACONE 200 ML	24447068	A.MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	"50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE	24447031	A.MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	"SOLUBILE" 10 CPR EFFERV. 300 MG	24447094	A.MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	"SOLUBILE" 20 CPR EFFER. 150 MG	24447070	A.MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	"SOLUBILE"20 BUST GRAN. EFFER 150	24447118	A.MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	20 COMPRESSE 150 MG	24447029	A.MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	20 COMPRESSE 300 MG	24447056	A.MENARINI INDUSTRIE SUD
RANITIDINA	" 300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 CPR	35332030	PLIVA PHARMA S.P.A.
RANITIDINA	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	34471021	DOC GENERICI SRL
RANITIDINA	" 50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE	35331089	HEXAL S.P.A.
RANITIDINA	" 300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35331053	HEXAL S.P.A.
RANITIDINA	" 300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 CPR	35330036	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
RANITIDINA	" 150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 CPR	35332028	PLIVA PHARMA S.P.A.
RANITIDINA	" 150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35331014	HEXAL S.P.A.
RANITIDINA	" 150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 CPR	35330024	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
RANITIDINA	" 150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE	34452108	ALLEN S.P.A.

RANITIDINA	" 300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE	34452110	ALLEN S.P.A.
RANITIDINA	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	34471019	DOC GENERICI SRL
RANITIDINA ABC	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG	35505015	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
RANITIDINA D & G	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG	35860028	D & G S.R.L.
RANITIDINA DOROM	20 CPR IN BLISTER AL/AL DA 150 MG	35190026	DOROM S.R.L.
RANITIDINA DOROM	10 CPR IN BLISTER AL/AL DA 300 MG	35190053	DOROM S.R.L.
RANITIDINA EG	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG	35387149	EG S.P.A.
RANITIDINA EG	10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG	35387113	EG S.P.A.
RANITIDINA EG	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG	35387024	EG S.P.A.
RANITIDINA GNR	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 150 MG	35665025	GNR SPA
RANITIDINA GNR	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 300 MG	35665090	GNR SPA
RANITIDINA I.BIR.N.	20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 150 MG	35688011	I.BIR.N -ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
RANITIDINA MAGIS	10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DA 300 MG	35501028	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
RANITIDINA MAGIS	20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DA 150 MG	35501016	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
RANITIDINA MERCK GENERICS	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 150 MG	35302138	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
RANITIDINA MERCK GENERICS	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 300 MG	35302330	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
RANITIDINA RATIOPHARM ITALIA	20 COMPRESSE IN BLISTER DA 2 DA 150 MG	35397417	RATIOPHARM ITALIA S.R.L.
RANITIDINA RATIOPHARM ITALIA	20 COMPRESSE IN BLISTER DA 2 DA 300 MG	35398229	RATIOPHARM ITALIA S.R.L.
RANITIDINA TS	" 150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE	35334022	FARMACEUTICI T.S. S.R.L.
RANITIDINA TS	" 300 MG COMPRESSERIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE	35334034	FARMACEUTICI T.S. S.R.L.
RANITIDINA UNION	10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG IN BLISTER AL/AL	35702024	UNION HEALTH S.R.L.
RANITIDINA UNION	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA DA 150 MG	35702012	UNION HEALTH S.R.L.
SENSIGARD	" 150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35335025	COPERNICO S.R.L.
SENSIGARD	" 300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35335037	COPERNICO S.R.L.
ULCEX	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"20 COMPRESSE	25084017	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
ULCEX	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25084056	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
ULCEX	"50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE	25084031	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
ULCEX	"SOLUBILE" 10 CPR EFFERV 300 MG	25084094	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.

ULCEX	"SOLUBILE" 20 CPR EFFERV 150 MG	25084070	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
ZANTAC	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	24448058	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZANTAC	"50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO" 10 FIALE	24448033	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZANTAC	"300 MG COMPRESE EFFERVESCENTI" 10 COMPRESSE	24448096	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZANTAC	"150 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 20 BUSTINE	24448110	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZANTAC	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	24448021	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZANTAC	"150 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 20 COMPRESSE	24448072	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZANTAC	"150 MG/10 ML SCIROPPO" FLACONE 200 ML	24448060	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
RANITIDINA	" 300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE	035752056	ANGENERICO SpA
RANITIDINA	50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE " 10 FIALE 5 ML	035752082	ANGENERICO SpA
RANITIDINA D&G	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG	035860067	D&G Srl
RANITIDINA JET G.	20 COMPRESSE DA 150 MG	035503010	JET GENERICI Srl
RANITIDINA PANT	20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 150 MG	035502018	PANTAFARM Srl
RANITIDINA RES.	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG	035701010	NEW RESEARCH Srl
RANITIDINA RES.	10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG	035701022	NEW RESEARCH Srl

PRINCIPIO ATTIVO ***ROXATIDINA*** **A02BA06**

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
GASTRALGIN	"75 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE	27778012	ISTITUTO DE ANGELI PH S.P.A.
GASTRALGIN	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE	27778024	ISTITUTO DE ANGELI PH S.P.A.
NEOH 2	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE	27777022	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
NEOH 2	"75 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE	27777010	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
ROXIT	"75 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE	26774012	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ROXIT	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE	26774024	AVENTIS PHARMA S.P.A.

NOTA 51

Analoghi RH: - buserelina - goserelina - leuprorelina - triptorelina	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - carcinoma della prostata: buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina; - carcinoma della mammella: goserelina, leuprorelina, triptorelina; - endometriosi: goserelina, leuprorelina, triptorelina; - fibromi uterini non operabili: goserelina, leuprorelina, triptorelina; - pubertà precoce: leuprorelina, triptorelina; - trattamento prechirurgico: • durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica; • durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini pervia isteroscopica; goserelina, leuprorelina, triptorelina. La prescrizione degli analoghi RH non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi
Struttura: analoghi dello LHRH.
Meccanismo di azione: le dosi iniziali stimolano la produzione di FSH e LH; un trattamento prolungato determina desensibilizzazione dei recettori ipofisari e inibizione della produzione di entrambi gli ormoni gonadotropi (1). Funzionalmente si determina una condizione di castrazione farmacologica.

Indicazioni.
- Carcinoma prostatico: l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi (1). La leuprolide in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati ottenuti con il dietilstibestrolo (DES) in pazienti con malattia metastatica (2). La goserelina in diversi *trial* clinici controllati è risultata efficace quanto l'orchiectomia (3,4). La stessa evidenza si ha anche per la triptorelina (5), la buserelina (6) e la leuprorelina (7). In genere, nella malattia avanzata, entro i primi 3 mesi di trattamento, le risposte obiettive si aggirano intorno al 50%; un ulteriore 25% mostra una stabilità di malattia, mentre il restante 25% progredisce (8).
- Carcinoma mammario: l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale (9, 10). Questa indicazione è ovviamente limitata alle donne in premenopausa e perimenopausa (che nel caso siano isterectomizzate abbiano un profilo ormonale conseguente) in cui l'espressione dei recettori per estrogeni e/o progesterone sia positiva o sconosciuta (9, 12, 13). Infatti, in queste condizioni i risultati terapeutici sono paragonabili o superiori a quelli della ovariectomia (9).
- Pubertà precoce: il limite inferiore di età per l'inizio della pubertà, ancorché non semplice da definire, può essere stabilito a 7 anni (7-13 anni) per le femmine e a 9 anni (9-13,5 anni) per i maschi (14). Solo la pubertà precoce di origine centrale (pubertà precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale (1). L'uso di analoghi del LHRH è stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA (15). I benefici della terapia per la pubertà precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, il restaurarsi di comportamenti adeguati all'età anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in età adulta (15, 16).
- Endometriosi: la terapia con reline dell'endometriosi è di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nell'endometrio ed aumentano le probabilità di successo del trattamento dell'infertilità (17, 18).
- Trattamento prechirurgico: il trattamento per tre mesi con reline di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani (19).

Bibliografia
1. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994;**45**:391-405.
2. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984;**311**:1281-6.
3. Vogelzang NJ, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized *trial. Urology* 1995;**46**:220-6.
4. Kaisari AV, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1991;**67**:502-8.
5. Parmar H, et al. Orchiectomy versus long-acting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;**59**:248-54.

6. Sylvester RJ, et al. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer *trial*. European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1998;**33**:134-43.
7. Kienle E, Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuprorelin Study Group. *Urol Int* 1996;**56** (Suppl 1):S23-30.
8. Robustelli della Cuna FS, Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. Medicina Oncologica. 6° ed. 1999:633-58.
9. Taylor CW, et al. Multicenter randomized clinical *trial* of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;**16**:994-9.
10. Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer* 1998;**78** (Suppl 4):S5-8.
11. Harvey HA, et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;**3**:1068-72.
12. Marini L, et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1994;**14**:1881-5.
13. Garcia-Giralt E, et al. Phase II *trial* of decapeptyl (D-TRP-6), a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue in untreated advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996;**19**:455-8.
14. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD et al eds. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. W. B. Saunders Company,1998:1509-625.
15. Boepple PA, et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropinreleasing hormone (GnRH) in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986;**7**:24-33.
16. Boepple PA, et al. Impact of sex steroids and their suppression of on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988;**255**:559-66.
17. Meldrum DR, et al. "Medina oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist – a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;**54**:1081-3.
18. Cedar MI, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990;**75**:641-5.
19. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm Res* 1989;**32**:125-33.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***BUSERELINA***		**L02AE01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
SUPREFACT	SC 1 FLAC. 5,5 ML 1MG	25540016	AVENTIS PHARMA S.P.A.
SUPREFACT	"NASALE" 1 FLAC. 10 MG/DOSE 100 EROGAZIONI + EROGATORE	25540028	AVENTIS PHARMA S.P.A.
SUPREFACT	"6,6 MG IMPIANTO A RILASCIO PROLUNGATO" 1 SIRINGA PRERIEMPITA	25540030	AVENTIS PHARMA S.P.A.
SUPREFACT	"DEPOT 3 MESI" IMPIANTO CON SIRINGA PRERIEMPITA	25540042	AVENTIS PHARMA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***GOSERELINA***		**L02AE03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ZOLADEX	"10,8MG IMPIANTO A RILASCIO PROLUNGATO PER USO SOTTOCUTANEO" 1 SIRINGA PRERIEMPITA	26471021	ASTRAZENECA S.P.A.
ZOLADEX	"3,6 MG IMPIANTO A RILASCIO PROLUNGATO PER USO SOTTOCUTANEO" 1 SIRINGA PRERIEMPITA	26471019	ASTRAZENECA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***LEUPRORELINA***		**L02AE02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ENANTONE	"11,25 MG/2ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO PER USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO"1 FLAC+1 SIRINGA PRER DA 2 ML	27066048	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.

ENANTONE	"3,75 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO PER USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO"1 FLAC+1 SIRINGA PRER DA 2 ML	27066024	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***TRIPTORELINA ****		**L02AE04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
DECAPEPTYL	"11,25 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE + 1 SIRINGA	26999058	IPSEN S.P.A
DECAPEPTYL	"3,75 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILSCIO PROLUNGATO" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE + 1 SIRINGA	26999021	IPSEN S.P.A
GONAPEPTYL DEPOT	1 SIRINGA PRERIEMPITA DI POLVERE + 1 SIRINGA PRERIEMPITA DI 1 ML DI SOLVENTE DA 3,75 MG	35562014	FERRING S.P.A.

NOTA 55

Antibiotici iniettabili per uso territoriale:	
- cefamandolo - cefonicid - ceftezolo - cefurossima - cefmetazolo - cefotetan - cefoxitina - cefodizima - cefoperazone - cefotaxima - ceftazidima* - ceftizoxima - ceftriaxone - cefepime* - mezlocillina - piperacillina - ampicillina+ sulbactam - piperacillina+ tazobactam* - ticarcillina+ac. clavulanico* - amikacina - gentamicina - netilmicina - tobramicina	*La prescrizione carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso comunitario, è limitata alle seguenti condizioni:* - trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari; - trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi. Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale extra-ospedaliero dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evitando il ricorso all'ospedalizzazione per trattare infezioni risolvibili efficacemente al domicilio del paziente. Tali farmaci non dovrebbero rappresentare, di norma, la prima scelta terapeutica, ma vanno riservati a casi selezionati, anche allo scopo di prevenire l'insorgere di ceppi resistenti sul territorio; ciò vale in particolare per gli antibiotici impiegati nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* contrassegnati da asterisco (*). Per gli aminoglicosidi in particolare è indicato l'impiego in associazione con β lattamine, in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immuno-compromessi o recentemente dimessi dall'ospedale e/o sottoposti a trattamenti protratti con antibiotici a largo spettro, allo scopo di potenziare o ampliare lo spettro d'azione antibatterica.

Motivazioni e criteri applicativi
Gli obiettivi della presente nota sono: 1) ottenere il successo terapeutico in caso di infezioni gravi in ambienti extra-ospedalieri, in particolare anche quando sia in causa un agente eziologico resistente ai più comuni antibiotici o nel paziente immunocompromesso; 2) limitare l'induzione di meccanismi di resistenza nei patogeni presenti in comunità.
Devono essere considerati due importanti punti:
1. le infezioni extra-ospedaliere sono suscettibili di un trattamento efficace con agenti a spettro più ristretto per via orale (ad es. infezioni di orecchio, naso e gola, sinusiti, infezioni delle basse vie respiratorie, dei tessuti molli, delle vie urinarie);
2. nel trattamento delle infezioni gravi, per massimizzare l'efficacia della terapia antibiotica, devono essere attentamente considerate le caratteristiche farmacocinetiche delle molecole presenti nella nota, utilizzando precisamente, secondo le indicazioni della scheda tecnica, dosi e numero di somministrazioni adeguate, così da ridurre il rischio di induzione di resistenze batteriche.

La scelta terapeutica è quasi sempre su base empirica, basata su una diagnosi eziologica presuntiva, su linee guida locali, nazionali od internazionali, ma, ove possibile, va ricercata la diagnosi microbiologica che consenta una terapia mirata.
Concettualmente possiamo suddividere i farmaci presenti nella nota in 6 gruppi.
1. Cefalosporine di II generazione (cefamandolo, cefonicid, ceftezolo, cefurossima) e cefamicine (cefmetazolo, cefotetan, cefoxitina).
2. Penicilline protette (ampicillina + sulbactam).
3. Cefalosporine di III (cefodizima, cefoperazone, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxone) e di IV generazione (cefepime).
4. Ureidopenicilline (mezlocillina e piperacillina).
5. Ureidopenicilline e carbossipenicilline protette (piperacillina–tazobactam e ticarcicillina–acido clavulanico).
6. Aminoglicosidi (amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina).

Le prime due classi di farmaci presentano analogie di spettro antibatterico e di attività clinica in infezioni, gravi, sostenute dai più comuni germi comunitari, ma non da *Pseudomonas spp*.
Le ureidopenicilline e le cefalosporine di III e IV generazione dimostrano attività nei riguardi di gram-negativi produttori di beta-lattamasi. Alcune di queste molecole, identificabili con un asterisco, sono efficaci nei confronti di *Pseudomonas*

aeruginosa. Poiché le infezioni sostenute da alcune *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi cosidette ad ampio spettro (ESBL) non sono più confinate solo in ambiente ospedaliero, ma sono in aumento anche in ambito territoriale extra-ospedaliero, va tenuto presente che tali molecole conferiscono alto grado di resistenza a molti antibiotici inseriti nella nota, con la eccezione di cefepime, cefotaxima, cefotetan, cefoxitina, piperacillina/tazobactam e ticarcilliana/clavulanato purché impiegate secondo posologia corretta per dosi e numero di somministrazioni. In particolare le carbossi- e le ureidopenicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi presentano un ampio spettro di efficacia e sono inoltre caratterizzate da una modesta tendenza all'induzione di resistenze. Per quanto riguarda gli aminoglicosidi è indicato l'impiego con β-lattamine in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immuno-compromessi o recentemente dimessi dall'ospedale e/o sottoposti a trattamenti con antibiotici a largo spettro.
Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evita di ricorrere all'ospedalizzazione per trattare infezioni che possono essere risolte efficacemente al domicilio del paziente.

Bibliografia di riferimento

1. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003;**36**(Suppl 1):S42-50.
2. Berni C, et al. Verso un'impiego più razionale dell'antibioticoterapia. *Toscana Medica* 1998:7-14.
3. Craig WA. Antibiotic kinetics between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;**22**:89-96.
4. Del Favero A. La terapia antibiotica parenterale domiciliare: abusata, sottoutilizzata o male utilizzata? *Informazioni sui farmaci* 1997;**21**:37-43.
5. Amsden BW, Ballow CH, Bertino JS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: Mandell GL et al, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. 2000.
6. Moellering RC Jr. Principles of antinfective therapy. In: Mandell GL et al, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. 2000.
7. Nicolau DP, et al. Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. *Med Clin North Am*. 1995;**79**:477-95.
8. Quintiliani R. Strategies for the cost-effective use of antibiotics. In: Gorbach SL et al, eds. Black Low Infectious Diseases. Saunders, 1992:348-9.
9. Quintiliani R. Pharmaceutical reimbursement policy and physician prescribing patterns. A case study of oral and injectable cephalosporin usage in Italy. *Todays Therapeutic Trends* 1997;**14**:241-50.
10. Spanu T, et al. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother 2002*;**46**:196-202.
11. Bonfiglio G, et al. Prevalence of extended spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae: an Italian survey**.** *Int J Antimicrob Agents.* 2002;**19**:213-7.
12. Luzzaro F, et al. Properties of multidrug-resistant, ESBL-producing Proteus mirabilis isolates and possible role of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Int J Antimicrob Agents* 2001;**17**:131-5.
13. Johnson DM, Biedenbach DJ, et al.: "Potency and antimicrobial spectrum update for piperacillin/tazobactam (2000): emphasis on its activity against resistant organism populations and generally untested species causing community-acquired respiratory tract infections" *Diagn Microbiol and Infect Dis*. 2002;**43**:49-60.
14. Smith DW. Decreased antimicrobial resistance after changes in antibiotic use. *Pharmacotherapy* 1999;19(8 Pt 2):129S-132S; discussion 133S-7S.
15. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination teraphy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*.2003;**326**:1111-20.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***AMIKACINA ****		**J01GB06**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AMICASIL	" 500 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE " 1 FIALA	24459113	PHARMATEX ITALIA S.R.L.
AMIKACINA	"1 G SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA IM/EV	33586025	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
AMIKAN	1 FLAC. IM 0,5 G 2 ML	27484043	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI

AMIKAN	1 FLAC. IM 1 G 4 ML	27484031	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
BB-K8	1 FLAC. IM 250 MG 2 ML	23594031	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
BB-K8	1 FLAC. IM 500 MG 2 ML	23594056	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
CHEMACIN	IM IV 1 FIALA 500 MG 2 ML	25513033	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CHEMACIN	IM IV 1 FIALA 1 G 4 ML	25513045	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
LIKACIN	"500 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE"1 FLACONCINO 2 ML	24475055	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
LIKACIN	"250 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO 2 ML	24475030	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
LIKACIN	"1000 MG/4 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO 4 ML	24475067	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
LIKACIN	"100 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO 2 ML	24475016	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
LIKACIN	"100 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FLACONCINI 2 ML	24475028	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
LUKADIN	1 FIALA 2 ML 0,5 G + SIRINGA	24527057	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
LUKADIN	IM IV 1 FIALA 1 G/4 ML	24527071	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
MEDIAMIK	"1 G/4 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	34106017	MEDISINT S.R.L.
MIGRACIN	" 1 G/ 4 ML SOLUZIONE INIETTABILE " FIALA 4 ML	25568080	MAX FARMA SRL
MIKAN	"500MG/2ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 2 ML	28423010	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
MIKAN	"1G/4ML SOLUZIONE INIETTABILE" IM 1 FIALA 4 ML	28423022	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
MIKAVIR	IM IV 1 FLAC. 1 G 5 ML	25587027	SALUS RESEARCHES S.P.A.
MIKAVIR	IM IV 1 FLAC. MG 500 2 ML	25587015	SALUS RESEARCHES S.P.A.

NEKACIN	"1000 MG SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 4 ML	33190036	NEW RESEARCH S.R.L.
PIERAMI	"100 MG /2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	24076111	FOURNIER PHARMA S.P.A.
PIERAMI	"250 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	24076147	FOURNIER PHARMA S.P.A.
PIERAMI	"500 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	24076174	FOURNIER PHARMA S.P.A.
AMICASIL	1 FLAC. IM 500 MG 2 ML	024459099	PHARMATEX ITALIA Srl
AMICASIL	1 FLAC. IM 1 G 4 ML	024459101	PHARMATEX ITALIA Srl
MIGRACIN	IM IV 1 FLACONCINO 500 MG 2 ML	025568039	MAX FARMA Srl
MIGRACIN	IM IV 1 FLACONCINO 1 G 4 ML	025568054	MAX FARMA Srl

PRINCIPIO ATTIVO	***AMPICILLINA/SULBACTAM ****		**J01CR01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BETHACIL	"1 G+500 MG/3,2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE+1 FIALA SOLVENTE 3,2 ML	26742015	BIOINDUSTRIA FARMACEUTICI SRL
LORICIN	"1 G + 500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 3,2 ML	26756039	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
UNASYN	"250 MG+500 MG/1,6 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE/ENDOVENOSO" 1 FLACONCINO POLVERE+ 1 FIALA SOLVENTE 1,6	26360038	PFIZER ITALIA S.R.L.
UNASYN	" 1 G + 500 MG/3,2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 3,2 ML	26360014	PFIZER ITALIA S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFAMANDOLO ****		**J01DA07**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CEFAM	IM 1 FLAC. 1 G+1 FIALA 3 ML	24294011	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
CEMADO	IM 1 FLAC. 1 G +1 FIALA 3 ML	24328027	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
MANCEF	1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 3,5 ML	24365037	LA.FA.RE. S.R.L.
MANDOKEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE DA 1 G + 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	24286015	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
MANDOLSAN	IM IV 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 3 ML	24391029	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
SEPTOMANDOLO	IM 1 FLAC. 1000 MG+1 FIALA 4 ML	26134039	INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL S ASSOCIATED S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFEPIME***		**J01DA24**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CEPIM	"1000MG/3ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE+1 FIALA SOLVENTE 3 ML	28896025	POLIFARMA SPA
CEPIMEX	"1000 MG/3ML POLVERE+SOLVENTE" 1 FLACONE POLVERE- 1 FIALA SOLVENTE 3 ML	28900025	UPSA S.R.L.
CEPIMEX	"500MG/1,5ML POLVERE+SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE+ 1 FIALA SOLVENTE 1,5 ML	28900013	UPSA S.R.L.
MAXIPIME	"1000MG/3ML POLVERE+SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE+1 FIALA SOLVENTE 3 ML	28899021	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
MAXIPIME	"500MG/1,5ML POLVERE+SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE+1 FIALA SOLVENTE 1,5 ML	28899019	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFMETAZOLO ****		**J01DA40**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
METAFAR	IM 1 FLAC. 0,5 G + 1 FIALA 2 ML	27909050	LA.FA.RE. S.R.L.
METAFAR	IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIAL 4 ML	27909062	LA.FA.RE. S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFODIZIMA***		**J01DA25**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
DIEZIME	"1 G/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	27940030	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
MODIVID	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	27951045	AVENTIS PHARMA S.P.A.
TIMECEF	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	27939038	GRUPPO LEPETIT SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFONICID ****		**J01DA17**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ABIOCEF	"500" 1 FLAC.NO POLVERE SOLUZ INIETT 500 MG IM + FIALA SOLV	33044013	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
ABIOCEF	"1000" 1 FLAC.NO POLVERE SOLUZ INIETT 1000 MG IM + FIALA SOLV	33044025	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
AURICID	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV LIOF 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	32987012	DAY FARMA S.A.S.
BACID	1 FLAC 1 G POLV IM+1 F SOLV. 2,5 ML 1%	32002014	FARMA UNO S.R.L.
BIOCIL	1 FLAC 1000 MG + 1 FL SOLV 2,5 ML	32140016	I.BIR.N -ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.

BIOTICIC	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO DI POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE	33766027	P.S. PHARMA S.R.L.
CEFOBACTER	POLV. STERILE P.I. 1 FLAC 1000 MG IM+F SOLV 2,5 ML	33092014	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
CEFODIE	"0,5 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE DA 2 ML	25418132	SINTOFARM FARMACEUTICI S.P.A.
CEFODIE	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE DA 2,5 ML	25418144	SINTOFARM FARMACEUTICI S.P.A.
CEFOGER	1 FLAC 1000 MG + 1 F. SOLV. 2,5 ML IM	32785014	DE SALUTE S.R.L.
CEFOK	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE", 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	34515015	K.B.R. KROTON BIOLOGIC RESEARCHES S.R.L.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	34655011	PLIVA PHARMA S.P.A.
CEFONICID	1 FLAC.NO 1000MGPOLV SOLUZ INIETT IM+ 1F SOLV2,5ML	31817024	GNR SPA
CEFONICID	"500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2 ML	34805022	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
CEFONICID	"1000 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33347016	COPERNICO S.R.L.
CEFONICID	"1000 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVE 2,5 ML	33733027	RATIOPHARM GMBH
CEFONICID	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1G + FIALA SOLV 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	33031028	PANTAFARM SRL
CEFONICID	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1 G+FIALA SOLVENTE 2,5 ML SOLUZ INIETT USO IM	33270012	FARMACEUTICI T.S. S.R.L.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO +1 FIALA 2,5 ML	34805010	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	33051018	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33576024	EG S.P.A.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	35012020	DOC GENERICI SRL
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IM" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	35047012	UNION HEALTH S.R.L.

CEFONICID	" 1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	33668029	DOROM S.R.L.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAC POLV + 1 FIALA SOLV I.M.	35235023	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
CEFONICID SODICO	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO I.M." 1 FLACONE + 1 FIALA	33434046	K24 PHARMACEUTICAL S S.R.L.
CEFOPLUS	FLAC.NO POLV. INIETT. 1 G+ FL SOLV 2,5 ML IM	32161010	AESCULAPIUS FARMACEUTICI SRL
CEFOPLUS	"500 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO + FIALA SOLVENTE DA 2 ML	32161022	AESCULAPIUS FARMACEUTICI SRL
CHEFIR	"1000 MG /2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	31832025	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
CHEFIR	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	31832013	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
CLASTIDIN	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE", 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33494028	LA FARMOCHIMICA ITALIANA S.R.L.
DAYCEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE", 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	34456018	SARDA PHARMACEUTICA S.R.L.
DELSACID	"1 G/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE – 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML + SIRINGA STERILE	32768044	SELVI LABORATORIO BIOTERAPICO S.P.A.
DIESPOR	"1000 IM" FLAC.NO POLV SOLUZ 1000MG+1F SOLV 2,5ML	31971029	BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO FARMACEUTICA S.P.A.
EMIDOXIN	FLAC.NO POLV. INIETT. 1 G + FL SOLV 2,5 ML I.M.	32162012	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
EPICEF	1 FLAC I.M. 1 G+ FIALA SOLV	33318015	F.D. FARMACEUTICI S.R.L.
FONICEF	"1000" IM 1 FLAC 1000 MG + 1 F 2,5 ML	32807024	ERREKAPPA EUROTERAPICI S.P.A.
FONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	29412020	LA.FA.RE. S.R.L.
FONICID	FLAC POLV 500 MG+ FIALA SOLV 2 ML IM	29412018	LA.FA.RE. S.R.L.
FONISAL	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV LIOF 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	33229016	SALUS RESEARCHES S.P.A.
FRAMECEF	1 FLACONE 1000 MG + 1 FIALA SOLV 2,5 ML	32924019	LEVOFARMA S.R.L.

IPACID	"1 G/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE	31970015	INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL S ASSOCIATED S.R.L.
KRUCEF	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1 G + FIALA SOLV 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	32925012	KRUGHER PHARMA S.R.L.
LAMPOCEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33417015	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
LISA	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	31831011	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
LISA	"1000 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	31831023	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
MAXID	1 FLAC POLV IM 1000 MG + FIALA SOLV 2,5 ML	33084017	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
MICROCID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	34782019	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
MODICEF	1 FLACONE POLV SOLUZ INIETT 500MG IM+ FIALA SOLVENTE	33268032	IPSO PHARMA S.R.L.
MODICEF	1 FLACONE POLV SOLUZ INIETT1000MG IM+ FIALA SOLVENTE	33268020	IPSO PHARMA S.R.L.
MODIEM	"1 G/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	31826023	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
MONOBIOS	"1000" I.M. 1 FL. 1000 MG + 1 FIALA SOLVENTE	31812023	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
MONOBIOTIC	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO	32894014	FARMACEUTICI ECOBI SAS
MONOCID	IM FLACONE 1 G + FIALA SOLVENTE	25422142	SHIRE ITALIA S.P.A.
MONOCID	IM FLACONE 500 MG + FIALA SOLVENTE	25422130	SHIRE ITALIA S.P.A.
NECID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33188018	NEW RESEARCH S.R.L.
NOKID	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1 G + FIALA SOLV 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	33021027	BENEDETTI S.P.A.
PARECID	"1000" IM 1 FLAC 1000 MG + 1 F 2,5 ML	32806022	PROGE FARM S.R.L.
PRATICEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	25806011	FARMACEUTICI CABER S.P.A.

RAIKOCEF	"1 G/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33196015	MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A.
ROCID	"1 G" 1 FLACONE POLVERE SOLUZIONE INIETTABILE USO IM + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33366016	MAX FARMA SRL
SILVERCEF	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV LIOF 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	32980017	FARMA UNO S.R.L.
SINTOCEF	"1G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO 1G +1 FIALA 2,5ML	28893028	PULITZER ITALIANA S.R.L.
SOFARCID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILEPER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	33017029	SOFAR S.P.A.
UNICID	"1000 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE - 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	29042052	PROSPA ITALIA S.R.L.
VALECID	"1000MG/2,5ML POLVERE-SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO DI POLVERE+FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33419021	DEPO-FARMA S.R.L.
CEFONICID	" 500 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1G + FIALA SOLV 2 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	033031016	PANTAFARM Srl

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFOPERAZONE***		**J01DA32**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BIOPERAZONE	IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 5 ML	25957022	BIOPHARMA S.R.L.
CEFONEG	IM 1 FLAC. 1000 MG - 1 FIALA 4 ML	26083028	TOSI FARMACEUTICI S.A.S.
DARDUM	IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 3 ML	26039014	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
FARECEF	1 FLAC. G 1 + 1 FIALA 3 ML	25803026	LA.FA.RE. S.R.L.
IPAZONE	IM 1 FLAC. POLV 1000 MG + 1 FIALA 4 ML	25632023	INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL S ASSOCIATED S.R.L.
NOVOBIOCYL	IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 4 ML	25551058	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
TOMABEF	IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 3 ML	25330022	SALUS RESEARCHES S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFOTAXIMA ****		**J01DA10**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AXIMAD	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" I.M. 1 FLAC 1 G + 1 FIALA SOLV	35228028	PULITZER ITALIANA S.R.L.
BATIXIM	"1G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FLACONE POLVERE - 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35207024	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI

CEFOMIT	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE O ENDOVENOSO" 1 FLACONE 1 G + FIALA SOLVENTE 4 ML CON LIDOCAINA	35074020	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
CEFOTAXIMA CT	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35374040	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CEFOTAXIMA JET GENERICI	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35394028	JET GENERICI S.R.L.
CEFOTAXIME	"1000 MG/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	34992040	MAYNE PHARMA (ITALIA) S.R.L.
CEFOTAXIME	"500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE O ENDOVENOSO" FLACONE – FIALA SOLVENTE DA 2 ML	34994020	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
CEFOTAXIME	" 1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE " 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35375029	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
CEFOTAXIME	"250 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE O ENDOVENOSO" FLACONE – FIALA SOLVENTE DA 2 ML	34994018	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
CEFOTAXIME	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE"1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	34992026	MAYNE PHARMA (ITALIA) S.R.L.
CEFOTAXIME	"1000 MG/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FLACONE POLVERE +1 FIALA SOLVENTE 4 ML	34999045	ACS DOBFAR S.P.A.
CEFOTAXIME	"1000 MG/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE"1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	34992038	MAYNE PHARMA (ITALIA) S.R.L.
CEFOTAXIME	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 4 ML	34994044	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
CEFOTAXIME	" 500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE+ 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	35375017	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
CEFOTAXIME	" 1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILEPER USO INTRAMUSCOLARE " 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35288048	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
CEFOTAXIME	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE O ENDOVENOSO" FLACONE – FIALA SOLVENTE DA 4 ML	34994032	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
CEFOTAXIME IBI	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FLACONE 1 G +1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35118013	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA

CEFOTAXIME IBI	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE 1 G +1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35118025	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
CEFOTAXIME MAX FARMA	" 1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM EV" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML	35286032	MAX FARMA SRL
CEFOTAXIME MAX FARMA	" 1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35286044	MAX FARMA SRL
CEFOTAXIME PRC	" 1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM EV " 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML	35287034	P.R.C. SRL
CEFOTAXIME PRC	" 1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE " 1 FLACONE1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35287046	P.R.C. SRL
CENTIAX	" 1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE " FLACONE + FIALA IM	35276043	ERREKAPPA EUROTERAPICI S.P.A.
CLAFORAN	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	24260046	GRUPPO LEPETIT SPA
CLAFORAN	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 2 ML	24260022	GRUPPO LEPETIT SPA
CLAFORAN	"250 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE	24260010	GRUPPO LEPETIT SPA
CLAFORAN	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	24260034	GRUPPO LEPETIT SPA
REFOTAX	"POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM EV" FLACONE 1 G + FIALA SOLVENTE	34962035	FARMA UNO S.R.L.
REFOTAX	"POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM EV" FLACONE 500 MG + FIALA SOLVENTE	34962023	FARMA UNO S.R.L.
REFOTAX	"POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE 1G + FIALA SOLVENTE CON LIDOCAINA	34962050	FARMA UNO S.R.L.
SALOCEF	" 1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35285042	NEW RESEARCH S.R.L.
SPECTROCEF	"1G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" USO I.M.	35192020	EPIFARMA S.R.L
TAFOCEX	" 1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35289040	FINMEDICAL S.R.L.
ZARIVIZ	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	24259020	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ZARIVIZ	"250 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	24259018	AVENTIS PHARMA S.P.A.

ZARIVIZ	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	24259044	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ZARIVIZ	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	24259032	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ZIMANEL	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + FIALA SOLVENTE 4 ML	34426015	PROGE FARM S.R.L.
CEFOTAXIMA	" 1G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM " FLACONE + FIALA SOLVENTE 4 ML	035483015	SANDOZ SpA
CEFOTAXIMA	" 1G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM/EV " FLACONE + FIALA SOLVENTE 4 ML	035483027	SANDOZ SpA
LIRGOSIN	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	035311012	FIDIA FARMACEUTICI SpA
CEFOTAXIMA EG	" 1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE " IM	035441017	EG SpA
CEFOTAXIMA PAN	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	035306012	PANTAFARM Srl
CEFOTAXIMA PL	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	035342017	PLIVA PHARMA SpA

PRINCIPIO ATTIVO **_CEFOTETAN *_** **J01DA14**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
APATEF	"1 G/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" PER USO INTRAMUSCOLARE 1 FLACONCINO POLVERE	256312025	ASTRAZENECA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO **_CEFOXITINA *_** **J01DA05**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CEFOCICLIN	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" PER USO INTRAMUSCOLARE 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	25507017	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
MEFOXIN	"1 G/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" PER USO INTRAMUSCOLARE 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE	224027017	LABORATORIES MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

PRINCIPIO ATTIVO **_CEFTAZIDIMA *_** **J01DA11**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CEFTIM	"1 G/3 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE+1 FIALA SOLVENTE 3 ML	25491034	GLAXO ALLEN S.P.A.
GLAZIDIM	"500MG/1,5ML POLVERE+ SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE 500 MG+FIALA SOLVENTE 1,5 ML	25212022	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
GLAZIDIM	"1G/3ML POLVERE+ SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE 1 G+FIALA SOLVENTE 3 ML	25212034	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
GLAZIDIM	"250MG/1ML POLVERE+ SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE+FIALA SOLVENTE 1 ML	25212010	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

PANZID	"1G/3ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE- 1 FIALA SOLVENTE 3 ML	25211032	VALDA LAB.FARMACEUTICI S.P.A.
SPECTRUM	"1G/3ML POLVERE+ SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE-1 FIALA SOLVENTE 3 ML	25222035	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
SPECTRUM	"250MG/1ML POLVERE+SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE-1 FIALA SOLVENTE 1 ML	25222011	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
SPECTRUM	"500MG/1,5ML POLVERE+SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE- 1 FIALA SOLVENTE 1,5 ML	25222023	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
STARCEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE DA 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 3 ML	25859036	F.I.R.M.A. SPA
STARCEF	"500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE DA 500 MG + 1 FIALA SOLVENTE 1,5 ML	25859024	F.I.R.M.A. SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFTEZOLO***		**J01DA36**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ALOMEN	1 FLAC. 1 G IM +1 FIALA 3 ML	25336025	BENEDETTI S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFTIZOXIMA***		**J01DA22**
FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
EPOSERIN	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	25198033	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFTRIAXONE ****		**J01DA13**
FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
ROCEFIN	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	25202058	ROCHE S.P.A.
ROCEFIN	"250 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 2 ML	25202019	ROCHE S.P.A.
ROCEFIN	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 2 ML	25202033	ROCHE S.P.A.
CEFOTAXIMA PL	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	035342017	PLIVA PHARMA SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035869039	EG SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035868037	HEXAL SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035921028	JET GENERICI Srl

CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE − 1 FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035878038	MERCK GENERICS ITALIA SpA
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035878026	MERCK GENERICS ITALIA SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE " FLACONE POLVERE FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	036153029	PLIVA PHARMA SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE − 1 FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035802038	RATIOPHARM ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE − 1 FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035802026	RATIOPHARM ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	" 1000 MG/ 3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTAMUSCOLARE " 1 FLACONE POLVERE − 1 FIALA SOLVENTE 3,5 ML	035939038	TEVA PHARMA ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	"250 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTAMUSCOLARE" FLACONE POLVERE 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	035939014	TEVA PHARMA ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTAMUSCOLARE" FLACONE POLVERE − FIALA SOLVENTE 2 ML	035939026	TEVA PHARMA ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	"500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE − FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035868025	HEXAL SpA
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE " 1 FLACONE − 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	035902028	SANDOZ SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE " 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 3.5 ML	035902030	SANDOZ SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA DA 3,5 ML	035669035	ACS DOBFAR SpA
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE − 1 FIALA DA 2 ML	035669023	ACS DOBFAR SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/ 3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE − FIALA SOLVENTE 3,5 ML	036144018	VECCHI & PIAM Sapa
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE − 1 FIALA SOLVENTE 3,5 ML	035801036	I.B.N. SAVIO Srl
DAVIXON	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	035816014	NEW RESEARCH Srl
DAVIXON	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE − 1 FIALA SOLVENTE 3,5 ML	035816040	NEW RESEARCH Srl

DAYTRIX	"1 G /3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE 3,5 ML	036093033	LABOTATORIO FARMACEUTICO C.T. Srl
DEIXIM	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE " FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035917020	BENEDETTI SpA
DEIXIM	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE " FLACONE – FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035917018	BENEDETTI SpA
FIDATO	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035867035	FIDIA FARMACEUTICI SpA
FIDATO	" 500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE – FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035867023	FIDIA FARMACEUTICI SpA
RAGEX	"1 MG/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE " FLACONE – FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035927033	AGIPS FARMACEUTICI Srl
RAGEX	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE " FLACONE – FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035927021	AGIPS FARMACEUTICI Srl
SIRTAP	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 3,5 ML	035815024	C.G.M.FARMACEUTICI Srl
SIRTAP	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	035815012	C.G.M.FARMACEUTICI Srl

PRINCIPIO ATTIVO	***CEFUROXIMA** ª*		**J01DA06**
FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
BIOCICLIN	1 FLAC. IM 1 G + 1 FIALA 4 ML	24276026	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
CEFOPRIM	IM 1 FLAC. 1 G+1 FIALA 4 ML	24354045	ESSETI FARMACEUTICI S.P.A.
CEFUREX	IM IV 1 FLAC. 1000 MG + 1 FIALA 4 ML	24301032	SALUS RESEARCHES S.P.A.
CEFURIN	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	24330045	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
CUROXIM	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 500 MG + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	23576022	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
CUROXIM	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	23576046	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

CUROXIM	"250 MG/ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 250 MG + 1 FIALA SOLVENTE 1 ML	23576010	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
DELTACEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 1 FIALA	24847030	PULITZER ITALIANA S.R.L.
DUXIMA	IM1 FLAC. 1 G – 1 FIALA 4 ML	24344020	FARMACEUTICI ECOBI SAS
IPACEF	IM IV 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 4 ML	24588030	INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL S ASSOCIATED S.R.L.
ITOREX	IM 1 FLAC. 1000 MG – 1 FIALA 4 ML	24105013	PHARMA ITALIA S.R.L. LABORATORI FARMACEUTICI
KEFOX	IM 1 FLAC. 1 G – 1 FIALA 4 ML	24312047	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
KESINT	IM 1 FLAC. 1 G – 1 FIALA 4 ML	24136044	COPERNICO S.R.L.
LAFUREX	1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 4 ML	24311045	LA.FA.RE. S.R.L.
SUPERO	"1000 MG/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	24339020	LIFEPHARMA S.P.A.
ZINOCEP	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE", 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	33896046	GLAXO ALLEN S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***GENTAMICINA ****		**J01GB03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
GENTALYN	"80 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE"1 FIALA 2 ML	20891014	SCHERING PLOUGH SPA
GENTALYN	"10 MG/1 ML SOLUZIONE INIETTABILE"5 FIALE 1 ML	20891026	SCHERING PLOUGH SPA
GENTALYN	"120 MG/1,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1,5 ML	20891089	SCHERING PLOUGH SPA
GENTAMEN	"80 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FIALA	24727048	FOURNIER PHARMA S.P.A.
GENTOMIL	"160 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	29314046	BIOLOGICI ITALIA LABORATORIES S.R.L.
GENTOMIL	"40 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	29314022	BIOLOGICI ITALIA LABORATORIES S.R.L.
GENTOMIL	"80 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	29314034	BIOLOGICI ITALIA LABORATORIES S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***MEZLOCILLINA***		**J01CA10**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BAYPEN	"1 G SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA 4 ML	24316010	BAYER AG

PRINCIPIO ATTIVO	***NETILMICINA***		**J01GB07**
FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
NETTACIN	"50 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1 ML	24809028	SCHERING PLOUGH SPA

NETTACIN	"300 MG/1,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1,5 ML	24809067	SCHERING PLOUGH SPA
NETTACIN	" 200 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 2 ML	24809055	SCHERING PLOUGH SPA
NETTACIN	"100 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1 ML	24809030	SCHERING PLOUGH SPA
NETTACIN	"150 MG/1,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1,5 ML	24809042	SCHERING PLOUGH SPA
ZETAMICIN	"50 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1 ML	24829020	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
ZETAMICIN	"100 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1 ML	24829032	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
ZETAMICIN	"150 MG/1,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1,5 ML	24829044	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
ZETAMICIN	"200 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 2 ML	24829057	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
ZETAMICIN	"300 MG/3 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 3 ML	24829069	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***PIPERACILLINA ****		**J01CA12**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AVOCIN	1 FLAC. 1 G IM IV + 1 FIALA 2 ML	24469013	WYETH LEDERLE S.P.A.
AVOCIN	1 FLAC. 2 G IM IV + 1 FIALA 4 ML	24469025	WYETH LEDERLE S.P.A.
CILPIER	"1G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO POLVERE 1G + FIALA SOLVENTE 2 ML	34389015	PIERREL FARMACEUTICI S.P.A.
CILPIER	"2G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO POLVERE 2G + FIALA SOLVENTE 4 ML	34389027	PIERREL FARMACEUTICI S.P.A.
DIPERIL	"2 G POLVERER E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO POLVERE DA 2 G + FIALA SOLVENTE DA 4 ML	33461029	NUTRIFAR S.R.L.
ECOSETTE	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO – 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	34613024	FARMACEUTICI ECOBI SAS
FARECILLIN	"2G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE 4 ML	32897023	LA.FA.RE. S.R.L.
PERACIL	1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 2 ML IM IV	28595015	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.

PERACIL	1 FLAC. 2 G + 1 FIALA 4 ML IM IV	28595027	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
PERASINT	"2G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE 4 ML	33351026	ACS DOBFAR S.P.A.
PICILLIN	IM IV 1 FLAC. 2 G + 1 FIALA 4 ML	25671049	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE 2 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	34391021	DOC GENERICI SRL
PIPERACILLINA	"2 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 1 FIALA	33324029	GNR SPA
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE"1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	28867012	JET GENERICI S.R.L.
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	33056019	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	32982023	PLIVA PHARMA S.P.A.
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	29221025	DOROM S.R.L.
PIPERACILLINA	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	29221013	DOROM S.R.L.
PIPERACILLINA	"2 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	33690025	EG S.P.A.
PIPERACILLINA SODICA	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA	33423017	K24 PHARMACEUTICAL S S.R.L.
PIPERACILLINA SODICA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA	33423029	K24 PHARMACEUTICAL S S.R.L.
PIPERITAL	IM IV 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 2 ML	28735013	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
PIPERITAL	IM IV 1 FLAC. 2 G + 1 FIALA 4 ML	28735025	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
PIPERSAL	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE 4 ML	32935025	FARMA UNO S.R.L.
PIPERSAL	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 1 G+ 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	32935013	FARMA UNO S.R.L.
PIPERTEX	"2G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE	33958024	PHARMATEX ITALIA S.R.L.

REPARCILLIN	"2G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE 4 ML	33747027	NEW RESEARCH S.R.L.
SEMIPENIL	1 FLAC.NO POLV 1 G + 1 FIALA SOLV 2 ML IM	32799013	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
SEMIPENIL	1 FLAC.NO POLV 2 G + 1 FIALA SOLV 4 ML IM	32799025	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
SINTOPLUS	1 FLACONCINO POLVERE 1 G + 1 FIALA SOLV. 2 ML IM	32954012	PH&T S.P.A
SINTOPLUS	1 FLACONCINO POLVERE 2 G + 1 FIALA SOLV. 4 ML IM	32954024	PH&T S.P.A

PRINCIPIO ATTIVO	***PIPERACILLINA/TAZOBACTAM***		**J01CR05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
TAZOCIN	"2 G/0,250 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 1 FLACONE	28249023	WYETH LEDERLE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***TICARCILLINA/ACIDO CLAVULANICO***		**J01CR03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CLAVUCAR	1200 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLAC.NO + 1 FIALA	27594011	GEYMONAT SPA
TIMENTIN	"1,2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 2 ML	27118013	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***TOBRAMICINA ****		**J01GB01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
NEBICINA	"40 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONE DA 1 ML	23189032	TEOFARMA S.R.L
NEBICINA	"20 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONE DA 2 ML	23189044	TEOFARMA S.R.L
NEBICINA	"100 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONE DA 2 ML	23189018	TEOFARMA S.R.L
NEBICINA	"150 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONE DA 2 ML	23189057	TEOFARMA S.R.L
TOBRAMICINA IBI	1 FIALA 100 MG	33973013	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
TOBRAMICINA IBI	1 FIALA 150 MG	33973025	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
BRAMICIL	"100 MG/2 ML SOLUZIONE STERILE INIETTABILE" 1 FIALA	035132012	FISIOPHARMA Srl
BRAMICIL	"150 MG/2 ML SOLUZIONE STERILE INIETTABILE" 1 FIALA	035132024	FISIOPHARMA Srl

NOTA 56

Antibiotici per continuità ospedale-territorio - aztreonam - ertapenem - imipinem+ cilastatina - meropenem - rifabutina - teicoplanina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero ed al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del Medico di Medicina Generale per garantire la continuità terapeutica.* La prescrivibilità esclusiva in ambito ospedaliero è finalizzata al mantenimento dell'efficacia ed alla contemporanea prevenzione dell'insorgenza di resistenza batterica ai principi attivi. La scelta di iniziare un trattamento ospedaliero con tali farmaci dovrebbe essere riservata alle infezioni gravi e in assenza di alternative terapeutiche. Ciò non impedisce, tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuità assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio.

Motivazioni e criteri applicativi

La nota riguarda antimicrobici di impiego selettivo in determinate affezioni critiche. In particolare: 1) farmaci a spettro antibatterico limitato (teicoplanina, rifabutina); 2) farmaci efficaci verso i soli gram-negativi "difficili", simili, nei riguardi di questi, alle cefalosporine di III e IV generazione (aztreonam); 3) carbapenemici (ertapenem, imipenem+cilastatina, meropenem) da riservare alla terapia mirata dei casi più critici.

L'obiettivo della nota è di conservare a tali antibiotici, con una prescrizione inizialmente ospedaliera confortata da adeguate indagini microbiologiche, la loro pienezza di azione antibatterica, evitando il più possibile l'insorgenza di resistenze.

Le motivazioni da cui ha origine la nota 56 si basano pertanto non solo sulla criticità d'uso clinico degli antimicrobici in essa compresi, ma anche su rilevanti aspetti medico-sociali a tutela della salute pubblica, per il costante aumento di resistenza verso gli antimicrobici, legato ad un impiego spesso indiscriminato e non selettivo. Attualmente, il problema di assicurare un uso sempre più mirato degli antimicrobici per controllare l'insorgere delle resistenze, viene riconosciuto a livello internazionale come una vera e propria emergenza sanitaria.

La nota 56 garantisce di fatto la possibilità di proseguire, qualora necessario, a livello domiciliare ed a carico del Servizio Sanitario Nazionale, una terapia antimicrobica mirata e specifica prescritta in ambito ospedaliero, previa individuazione della patologia, assicurando in modo concreto la continuità assistenziale ospedale-territorio.

Bibliografia

1. Goodman et Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG et al, eds. 9th ed. New York: McGraw Hill, 1996:1096-7, 1146-7, 1168, 1778, 1036-40.
2. Facts and Comparisons. St. Louis: Walters Kluwer, 2000. Aztreonam:1275-7; carbapenem:1269-75; teicoplanin KU37, rifabutin, KU 12:1389.
3. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists American Hospital Formulary Service, 2000. Aztreonam:226-34; Imipenem and cilastatin sodium:247-56.
4. Antimicrobial resistance. *BMJ* 1998;**317**:609-71.
5. Levy SB. Multidrug resistance – a sign of the times. *N Engl J Med* 1998;**338**:1376-8.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	*AZTREONAM*		**J01DF01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AZACTAM	1 FLAC. 1 G IM IV + FIALA ML 3	25408028	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
PRIMBACTAM	IM EV 1 FLAC. 1 G –1 FIALA 3 ML	25407026	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	*IMIPENEM/CILASTATINA*		**J01DH51**
FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
IMIPEM	"500 MG + 500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO IM" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	26462046	NEOPHARMED SPA

TENACID	"500 MG + 500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	26639043	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
TIENAM	"500 MG + 500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE "1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	25887047	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***MEROPENEM ****		**J01DH02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
MERREM	500 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO 10 FLACONCINI	28949081	ASTRAZENECA S.P.A.
MERREM	1000 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO 10 FLACONCINI	28949093	ASTRAZENECA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***RIFABUTINA***		**J04AB04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
MYCOBUTIN	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	28426017	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***TEICOPLANINA***		**J01XA02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
TARGOSID	"200 MG/3 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE"1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 3 ML	26458012	GRUPPO LEPETIT SPA

NOTA 57

Antiemetici (antagonisti dei recettori serotoninergici) - dolasetron - granisetron - ondansetron - tropisetron	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alla prevenzione e al trattamento di nausea e vomito (secondo le indicazioni e le limitazioni per età, previste dalle schede tecniche) secondari a:* - chemioterapia emetizzante; - radioterapia emetizzante (*total body irradiation* e sull'addome, entro 24 h dall'ultima applicazione). La prescrizione degli antiemetici non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

-Trattamento e prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia.

Gli antagonisti dei recettori serotoninergici (5-HT3) sono indicati nel trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia. La concomitante somministrazione di desametasone ne migliora l'efficacia proteggendo fino al 90% dei pazienti della comparsa di nausea/vomito acuto (entro 24 ore dopo la chemioterapia). L'efficacia si riduce (40-60%) quando il trattamento viene effettuato in pazienti con vomito tardivo (cioè che compare da almeno 24 ore sino a 5 giorni dopo chemioterapia) che beneficia maggiormente dell'associazione di steroidi e metoclopramide (1). Nel trattamento preventivo per l'adulto non emergono differenze di efficacia tra i principi attivi e la scelta dovrebbe basarsi sul profilo di tollerabilità e il costo di ciascuno di essi.

- Trattamento dell'emesi da radioterapia.

Granisetron e ondansetron, si sono dimostrati efficaci nel controllare il vomito indotto dalla irradiazione sul corpo intero ("total body irradiation", TBI) (2) e sull'addome (3-6). Tuttavia in caso di radioterapia e frazioni abituali sull'addome la somministrazione di desametasone sembra essere sufficiente (7). Inoltre, non c'è evidenza che la terapia antiemetica sia efficace dopo 24 ore dall'ultima applicazione di radioterapia.

Gli antagonisti dei recettori 5-HT3 non sono efficaci nel trattamento di nausea e vomito in pazienti con rallentamento svuotamento gastrico o dispepsia e non dovrebbero essere usati nel trattamento di pazienti con malattie gastrointestinali con nausea/vomito. L'azione rallentante il tempo di transito intestinale giustifica la comparsa di stipsi che è uno degli effetti collaterali più frequenti degli antagonisti dei recettori 5-HT3; altri effetti collaterali in ambito digestivo sono la comparsa di dolore addominale e di singhiozzo. Sono inoltre stati descritti cefalea, sensazione di calore e rossore cutaneo, alterazione degli enzimi epatici, affaticamento, oltre che rare reazioni gravi di ipersensibilità (2).

Bibliografia

1. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000;**342**:155-9.
2. Spitzer TR, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled evaluation of oral ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with fractionated total-body irradiation. *J Clin Oncol* 1994;**12**:2432-7.
3. Priestman TJ. Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25 (suppl 1):S29-33.
4. Lanciano R, et al. The efficacy and safety of once-daily Kytril® (Granisetron Hydrochloride) tablets in the prophilaxis of nausea and emesis following fractionated upper addominal radiotherapy. *Cancer Investigation* 2001;**19**:763-72.
5. Jurgens H, McQuade B. Ondasentron as prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced emesis in children. *Oncology* 1992;**49**:279-83.
6. Maranzano F. Radiation-induced emesis: a problem with many open questions. *Tumori* 2001;**87**:213-8.
7. Kirkbride P, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-indiced emessi : A national Cancer Institute of Canada Clinical *Trial*s Group Phase III Study. *J Clin Oncol* 2000;**9**:1960-6.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***DOLASETRON***		**A04AA04**
FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
ANZEMET	3 COMPRESSE FILM RIVESTITE 200 MG	33108046	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ANZEMET	IV 1 FIALA 20 MG/ML 5 ML	33108022	AVENTIS PHARMA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***GRANISETRON ****		**A04AA02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
KYTRIL	"1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	28093021	ROCHE S.P.A.
KYTRIL	"2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE	28093084	ROCHE S.P.A.
KYTRIL	"3 MG/1 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 SIRINGA PRERIEMPITA 1 ML	28093033	ROCHE S.P.A.
KYTRIL	"3 MG/1 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 3 SIRINGHE PRERIEMPITE 1 ML	28093045	ROCHE S.P.A.
KYTRIL	"3 MG/3 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO" 1 FIALA 3 ML	28093019	ROCHE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***ONDANSETRON***		**A04AA01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ZOFRAN	"8 MG COMPRESSE" 6 COMPRESSE	27612023	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZOFRAN	"8 MG/4 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA DA 4 ML	27612047	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZOFRAN	"8 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI ZYDIS" 6 COMPRESSE	27612112	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZOFRAN	"4 MG/5 ML SCIROPPO" FLACONE 50 ML	27612086	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZOFRAN	"4 MG COMPRESSE" 6 COMPRESSE	27612011	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZOFRAN	"4 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI ZYDIS" 6 COMPRESSE	27612098	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZOFRAN	"16 MG SUPPOSTE" 4 SUPPOSTE	27612074	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZOFRAN	"4 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA DA 2 ML	27612035	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***TROPISETRON ****		**A04AA03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
NAVOBAN	"5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO" FIALA + SIRINGA	28456085	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE	28456022	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG/1 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO" 1 FIALA	28456061	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG/1 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO" 3 FIALE	28456073	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG/5 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE E PER USO ORALE"1 FIALA	28456010	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO" 3 FIALE + 3 SIRINGHE	28456097	NOVARTIS FARMA S.P.A.

NOTA 59

Lassativi osmotici - lattitolo - lattulosio	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione patologica:* - encefalopatia porto-sistemica in corso di cirrosi epatica. La prescrizione dei lassativi osmotici non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***LATTITOLO ****		**A06AD12**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
PORTOLAC EPS	1 FLAC. GRANULATO 200 G	29563018	NOVARTIS CONSUMER HEALTH S.P.A.
PORTOLAC EPS	FLACONE SCIROPPO 500 ML	29563044	NOVARTIS CONSUMER HEALTH S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	*LATTULOSIO **		**A06AD11**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BIOLAC EPS	20 BUSTINE 10 G	28539029	AZ. CHIM. RIUN. ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA
DIA COLON EPS	1 FLAC. SCIROPPO 200 ML	29159023	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
EPALAT EPS	15 BUSTINE GRANULATO 12 G	28524015	OFFICINA FARMACEUTICA FIORENTINA S.R.L.
EPALFEN EPS	"6 G GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE"30 BUSTINE	24409118	ZAMBON ITALIA S.R.L.
EPALFEN EPS	1 FLAC. SCIROPPO 400 ML	24409144	ZAMBON ITALIA S.R.L.
LAEVOLAC EPS	1 FLAC. SCIROPPO 180 ML	22711129	ROCHE S.P.A.
LAEVOLAC EPS	20 BUSTINE 10 GR	22711117	ROCHE S.P.A.
LATTULAC EPS	SCIROPPO 180 ML	30727010	SOFAR S.P.A.
LATTULAC EPS	20 BUSTINE 10 GR	30727022	SOFAR S.P.A.
LATTULOSIO	20 BUSTINE MONODOSE 10 G	27627013	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
LATTULOSIO	"65% SCIROPPO"FLACONE 200 ML	27627037	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
LIS EPS	20 BUSTINE 10 G	27337017	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
NORMASE EPS	"66,7% SCIROPPO" 1 FLACONE DA 200 ML	23535166	L. MOLTENI E C. DEI F.LLI ALITTI SOCIETA' DI ESERCIZIO S.P.A.
OSMOLAC EPS	"10G GRANULATO" 20 BUSTINE	27061023	SANOFI-SYNTHELA BO S.P.A.
OSMOLAC EPS	"66,7G/100ML SCIROPPO" FLACONE 200ML	27061035	SANOFI-SYNTHELA BO S.P.A.

NOTA 65

Farmaci per la Sclerosi Multipla - glatiramer acetato - interferoni β-1a e β-1b ricombinanti	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente e punteggio di invalidità da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke (Kurtzke *Expanded Disability Status Scale*): glatiramer acetato; interferone β-1a ricombinante;interferone β-1b ricombinante; - per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti: interferone β-1b ricombinante. L'opportunità di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede *ad hoc* opportunamente adattate per forma clinica di sclerosi multipla e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***GLATIRAMER***		**L03AX13**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
COPAXONE	28 FLACONI DI POLVERE DA 20 MG + 28 FIALE DI SOLVENTE	35418019	TEVA PHARMACEUTICAL S LIMITED

PRINCIPIO ATTIVO	***INTERFERONE BETA 1A***		**L03AB07**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AVONEX	"30 MCG (6 MILIONI UI) POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 4 FLACONI CON DISPOSITIVO BIOSET + 4 SIRINGHE PRERIEMPITE USO INTRAMUSCOLARE	33283021	BIOGEN FRANCE S.A.
AVONEX	30 MCG/0,5 ML (6 MILIONI UI) SOLUZIONE INIETTABILE 4 SIRINGHE PRERIEMPITE IN VETRO 0,5 ML + 4 AGHI PER INIEZIONE USO INTRAMUSCOLARE	33283033	BIOGEN FRANCE S.A.
REBIF	44 MCG (12 MUI)/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 12 SIRINGHE PRERIEMPITE DA 1 ML USO SOTTOCUTANEO	34091064	SERONO EUROPE LIMITED
REBIF	22 MCG (6 MUI)/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 12 SIRINGHE PRERIEMPITE DA 1 ML USO SOTTOCUTANEO	34091037	SERONO EUROPE LIMITED

PRINCIPIO ATTIVO	***INTERFERONE BETA 1B***		**L03AB08**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BETAFERON	0,25 MG/ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 15 FLACONCINI VETRO + 15 SIRINGHE VETRO USO SC	32166023	SCHERING A.G.
BETAFERON	15 FLACONCINI 0,25 MG + 15 FLACONCINI 2 ML	32166011	SCHERING A.G.

NOTA 66

FANS non selettivi: - aceclofenac - acetametacina - acido mefenamico - acido tiaprofenico - amtolmetina - cinnoxicam - dexibuprofene - diclofenac - diclofenac + misoprostolo - fentiazac - flurbiprofene - furprofene - ibuprofene - indometacina - ketoprofene - lornoxicam - meloxicam - nabumetone - naprossene - nimesulide - oxaprozina - piroxicam - proglumetacina - sulindac - tenoxicam COXIB: - celecoxib - etoricoxib - valdecoxib	*La prescrizione dei FANS non selettivi a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:* - artropatie su base connettivitica; - osteoartrosi in fase algica o infiammatoria; - dolore neoplastico; - attacco acuto di gotta. *La prescrizione dei COXIB (FANS inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2) a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - trattamento dei sintomi algici e infiammatori in pazienti affetti da osteoartrosi o artrite reumatoide ad alto rischio per complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore (emorragie, perforazioni, ostruzione pilorica) ove trattati cronicamente con FANS non selettivi (vedi anche nota 1). L'associazione dei COXIB con gli inibitori di pompa o con misoprostolo non è rimborsato dal SSN (vedi anche nota 1).

Motivazioni e criteri applicativi

FANS

In dosi singole, i FANS hanno attività analgesica paragonabile a quella del paracetamolo. In dosi adeguate e per somministrazioni ripetute hanno effetto analgesico protratto e attività antinfiammatoria, proprietà che li rendono particolarmente efficaci per il dolore continuo associato a flogosi.

I FANS sono gravati da una incidenza di effetti gastrointestinali sfavorevoli (ulcera peptica e sue complicanze; emorragie). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno (1). Questa incidenza aumenta nei soggetti a rischio, come specificato nella nota 1. Per questo motivo uno dei FANS in nota associa come gastroprotettore il misoprostolo e, pertanto, va riservato ai pazienti a rischio. I FANS possono inoltre ridurre l'efficacia degli antipertensivi e dei diuretici, e, in soggetti predisposti e in associazione con altri farmaci nefrolesivi, determinare o aggravare insufficienza renale.

COXIB (1)

Due sono gli studi clinici fondamentali che hanno esaminato comparativamente efficacia e tollerabilità dei COXIB oggi disponibili: lo studio CLASS (2), che ha comparato il celecoxib con ibuprofen e diclofenac, e lo studio VIGOR (3), che ha comparato rofecoxib con naprossene. I COXIB, secondo il parere dei ricercatori, hanno dimostrato una efficacia analoga e una minore tossicità gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi prescelti. Purtroppo entrambi gli studi presentano problemi di interpretazione che mettono in discussione questa conclusione. Lo studio CLASS è stato criticato per il modo con il quale è stato condotto ed ha analizzato i dati. Non solo, ma l'obiettivo dello studio, che era quello di dimostrare per il celecoxib una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, è di fatto fallito, essendo l'incidenza di ulcere complicate (l'*end-point* principale dello studio) analoga per i due trattamenti. Nello studio VIGOR, invece, pur dimostrando il rofecoxib una minore incidenza di effetti indesiderati gastro duodenali (l'*end-point* primario combinato era costituito dalla incidenza complessiva di ulcere complicate e ulcere sintomatiche) rispetto al naprossene, si riscontrava un inaspettato ma significativo aumento di eventi trombotici cardiovascolari gravi nei pazienti trattati con rofecoxib. I risultati degli studi

CLASS e VIGOR hanno stimolato l'esecuzione di numerosi altri studi volti a chiarire il rapporto beneficio/rischio dei COXIB. In particolare su due aspetti fondamentali: la reale minore gastrolesività e la possibile maggiore tossicità cardiovascolare rispetto ai FANS tradizionali.
La selettività per la COX-2, infatti, potrebbe essere un'arma a doppio taglio. Potrebbe da un lato garantire una riduzione del rischio di tossicità gastrointestinale, ma di converso essere anche responsabile di un incremento della frequenza di fenomeni tromboembolici e/o della mortalità totale, vista la più alta prevalenza degli eventi cardiovascolari rispetto a quelli gastrointestinali gravi (4).
Per quanto attiene la dimostrazione di una minore gastrolesività da parte dei COX-2 inibitori selettivi, vanno considerati due studi recenti.
Il primo (5) è una revisione sistematica di 9 studi clinici (durata > 12 settimane) che hanno paragonato il celecoxib con i FANS non selettivi. I pazienti trattati con celecoxib hanno mostrato una minore incidenza di interruzioni del trattamento dovute a sintomi gastrointestinali rispetto a quelli trattati con FANS tradizionali (6,2% *vs* 23%), ma tale vantaggio non veniva confermato se si consideravano tutte le cause di interruzione del trattamento. Ancora, i pazienti trattati con celecoxib presentavano una minore incidenza di ulcere gastro-duodenali rilevate routinariamente all'endoscopia eseguita alla fine delle 12 settimane di trattamento. Detta incidenza risultava essere del 6,2% dei pazienti trattati con celecoxib, del 12,0% nei pazienti trattati con celecoxib + aspirina, del 25,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali e del 26,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali più aspirina. L'incidenza delle gravi complicanze (emorragia, perforazione, ostruzione) era, invece, analoga tra i pazienti trattati con celecoxib (2,7%) e quelli che utilizzavano ibuprofen o diclofenac (5,0%) dimostrando così come la scelta dell'*end-point* terapeutico sia fondamentale per valutare correttamente comparativamente questi farmaci.
Il secondo (6) è uno studio osservazionale sulle emorragie gastrointestinali occorse in oltre 40.000 pazienti anziani trattati con FANS non selettivi o selettivi e 100.000 controlli. Rispetto ai controlli non utilizzatori di FANS, lo studio dimostra un aumentato rischio di emorragie gastrintestinali nei pazienti trattati con FANS non selettivi (RR 4,0), diclofenac + misoprostolo (RR 3,0) e rofecoxib (RR 1,9) ma non con celecoxib (RR 1,0).
I risultati di questi due studi sembrano confermare il dato che i COX-2 inibitori selettivi presentano una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, ma anche che tale migliore tollerabilità è dimostrata solo quando si considerano *end-point* combinati (ulcere endoscopiche e sintomatiche). Mancano dati certi su una minore incidenza di ulcere complicate (emorragia, perforazione, ostruzione), il parametro di valutazione più rilevante. Inoltre, non è chiaro se questa migliore tollerabilità possa essere mantenuta nei pazienti in trattamento con ASA, evenienza necessaria e frequente nella fascia di pazienti ai quali viene prescritto un FANS. Quello che è certo è che la selettività per la COX-2 non è una garanzia di una minore gastrolesività. In uno studio recente su pazienti che avevano presentato un sanguinamento gastrico da FANS la ricorrenza di un episodio emorragico si è verificata nel 4,9% di pazienti trattati con celecoxib e nel 6,4% di quelli trattati con diclofenac + omeprazolo, una differenza statisticamente non significativa (7).
Per quanto attiene al possibile rischio di un incremento di eventi trombotici vascolari nei pazienti in trattamento con COXIB, in particolare con il rofecoxib, i dati disponibili sono ancora incompleti e controversi (8-11).
L'incremento degli eventi avversi cardiovascolari riscontrati nello studio VIGOR può essere casuale o attribuibile ad un effetto cardio-protettivo del naprossene o ad un effetto protrombotico vero e proprio del rofecoxib. Quest'ultimo meccanismo potrebbe risultare plausibile, in quanto i COX-2 inibitori selettivi agiscono inibendo la sintesi delle prostacicline nella parete vascolare ma non quella del trombossano a livello piastrinico, causando così uno slittamento della bilancia emostatica verso uno stato protrombotico.
Va infine tenuto presente come i COXIB possano incrementare la pressione arteriosa sistemica e quindi aumentare nel lungo termine il rischio cardiovascolare.
Non vi sono differenze sostanziali nel profilo di sicurezza tra FANS non selettivi e COX-2 inibitori selettivi in merito alla potenziale nefrotossicità e agli altri eventi avversi.
A fronte di queste ancora numerose incertezze, il profilo della sicurezza a lungo termine dei COX-2 inibitori selettivi appare ancora poco chiaro. Risulta prudente perciò riservarne l'impiego al trattamento di pazienti che sono ad "alto rischio" per effetti avversi gravi gastrointestinali e che non sono a rischio cardiovascolare elevato. Questo in attesa che studi di grandi dimensioni randomizzati di confronto tra i vari farmaci, aventi come *end-point* terapeutici significativi l'incidenza delle ulcere complicate e degli eventi trombotici gravi cardiovascolari possano chiarire il reale rapporto rischio/beneficio di questi farmaci, che rimane a tutt'oggi ancora incerto (12).
Il 30 settembre 2004 la Merck Sharp & Dohme ha ritirato dal commercio in tutto il mondo il rofecoxib. Tale decisione è stata assunta a seguito dell'interruzione prematura di uno studio clinico randomizzato sull'efficacia da parte del rofecoxib nella prevenzione delle popilposi benigne del colon (studio APPROVe). Lo studio è stato interrotto a seguito del riscontro, nei pazienti trattati con rofecoxib, di un aumento dell'incidenza (per un fattore di 3,9) di gravi effetti indesiderati di natura tromboembolica (ictus e IMA) rispetto ai pazienti trattati con placebo.
Alla luce di quanto sopra esposto appare chiaro come i dubbi avanzati sul profilo di sicurezza cardiovascolare del rofecoxib (e degli altri COXIB) appaiano tuttaltro che infondati e richiedano un riesame complessivo del rapporto beneficio/rischio di tutti i COXIB.
Rimane ancora aperta la questione se il rischio di complicanze cardiovascolari sia un effetto di classe correlato al meccanismo d'azione di questa categoria di farmaci.

Bibliografia

1. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998;**93**:2037-46.
2. Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib *vs* nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis : the CLASS study : a randomized controlled *trial*. Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;**284**:1247-1255.
3. Bombardier C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;**343**:1520-1528.
4. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective $NSAID_s$ *CMAJ* 2002;**167**:1131-1137.
5. Deeks JJ, et al. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systematic review of randomized controlled *trials*. *BMJ* 2002;**325**:619-623.
6. Mamdani M, et al. Observational study of upper gastrointestinal hemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;**325**:624-629.
7. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Egl J Med* 2002;**347**:2104-2110.
8. Ray WA et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease : an observational cohort study. *Lancet* 2002;**350**:118-23.
9. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1099-104.
10. Watson DJ et al. Lower risk of thrombboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1105-10.
11. Rahme E, et al. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1111-5.
12. Del Favero A. What is safe prescribing and use of selective COX-2 inhibitors? Comparison with non-selective $NSAID_s$. In Side Effects of Drugs-Annual 26-Chapter 9. JJ Aronson ed. Elsevier Science B.V.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***ACECLOFENAC ****		**M01AB16**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AIRTAL	"100 MG COMPRESSE" 40 COMPRESSE	32773020	ALMIRALL S.P.A.
AIRTAL	"100 MG POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32773032	ALMIRALL S.P.A.
GLADIO	"100 MGCOMPRESSE RIVESTITE" 40 COMPRESSE	31220015	ABIOGEN PHARMA S.P.A
GLADIO	"100 MG POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	31220027	ABIOGEN PHARMA S.P.A
KAFENAC	"100 MG COMPRESSE" 40 COMPRESSE	031842014	ALMIRALL SpA
KAFENAC	"100 MG POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	031842026	ALMIRALL SpA

PRINCIPIO ATTIVO	***ACEMETACINA ****		**M01AB11**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ACEMIX	30 CAPSULE 60 MG	26357020	BIOPROGRESS S.P.A
SOLART	"60 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	26226047	PFIZER ITALIA S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***ACIDO MEFENAMICO***		**M01AG01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LYSALGO	"250 MG CAPSULE MOLLI"30 CAPSULE	21015021	LABORATORIO FARMACEUTICO SIT SPECIALITA' IGIENICO TERAPEUTICHE S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***ACIDO TIAPROFENICO ****		**M01AE11**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
SURGAMYL	"300 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	25195025	SCHARPER S.P.A.
SURGAMYL	"300 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE"30 BUSTINE	25195052	SCHARPER S.P.A.
TIAPROFEN	30 BUSTINE 300 MG	28613026	BIOPROGRESS S.P.A.
TIAPROFEN	30 COMPRESSE 300 MG	28613014	BIOPROGRESS S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***AMTOLMETINA GUACILE ****		**M01AX**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ARTROMED	"600 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	27834035	MEDOSAN RICERCA SRL
ARTROMED	"600 MG COMPRESSE"30 COMPRESSE	27834062	MEDOSAN RICERCA SRL
EUFANS	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE" BLISTER 30 COMPRESSE RIVESTITE	27810023	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
EUFANS	"600 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	27810035	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***CELECOXIB ****		**M01AH01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ARTILOG	200 MG 20 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER ALLUMINIO/PVC TRASPARENTE/ACLAR	34622466	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
CELEBREX	200 MG 20 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER ALLUMINIO/PVC TRASPARENTE/ACLAR	34624460	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
SOLEXA	200 MG 20 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER ALLUMINIO/PVC OPACO/ACLAR	34625602	PFIZER ITALIA S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***CINNOXICAM ****		**M01AC49**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
SINARTROL	"30 MG COMPRESSE"20 COMPRESSE	26396046	SOCIETA PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA
ZELIS	20 COMPRESSE 30 MG	27383076	PROSPA ITALIA S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***DEXIBUPROFENE***		**M01AE14**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
SERACTIL	30 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER PVC/PVDC/AL DA 300 MG	034765091	GEBRO PHARMA GmbH

PRINCIPIO ATTIVO	***DICLOFENAC ****		**M01AB05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
DEALGIC	"75 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO"20 CAPSULE	28943013	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
DEALGIC	"100 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO"20 CAPSULE	28943025	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

DEFLAMAT	"100 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	28534028	SANKYO PHARMA ITALIA S.P.A.
DEFLAMAT	"75 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	28534016	SANKYO PHARMA ITALIA S.P.A.
DICLOFAN	"100MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE	32243014	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
DICLOFENAC	"75 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE	33727013	DOC GENERICI SRL
DICLOFENAC	30 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 50 MG	32786028	HEXAL S.P.A.
DICLOFENAC	"50 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 30 COMPRESSE GASTRORESTENTI	29457013	RATIOPHARM GMBH
DICLOFENAC	"50 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 30 COMPRESSE GASTRORESISTENTI	29456011	EG S.P.A.
DICLOFENAC	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO	29456050	EG S.P.A.
DICLOFENAC	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE	33727025	DOC GENERICI SRL
DICLOFENAC	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE	33062023	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
DICLOREUM	"RETARD" 20 COMPRESSE 100 MG	24515088	ALFA WASSERMANN S.P.A
DICLOREUM	30 COMPRESSE 50 MG	24515049	ALFA WASSERMANN S.P.A
DICLOREUM	"150 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	24515114	ALFA WASSERMANN S.P.A.
FENADOL	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE	32141018	PROGE FARM S.R.L.
FENDER	"100MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE	33803014	KRUGHER PHARMA S.R.L.
FLOGOFENAC	"RETARD" 21 CAPSULE 100 MG	25536020	FARMACEUTICI ECOBI SAS
FORGENAC	"RETARD" 20 COMPRESSE 100 MG	23828078	FARMACEUTICI FORMENTI S.P.A.
LISIFLEN	"100MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO	33212010	DE SALUTE S.R.L.
VOLTAREN	"75MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE	23181074	NOVARTIS FARMA S.P.A.
VOLTAREN	"100MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE	23181035	NOVARTIS FARMA S.P.A.
VOLTAREN	"50MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 30 COMPRESSE	23181011	NOVARTIS FARMA S.P.A.
VOLTFAST	"50 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	28945020	NOVARTIS FARMA S.P.A.
VOLTFAST	"50 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28945032	NOVARTIS FARMA S.P.A.
DICLOFENAC SOD.SAND	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE	029267022	SANDOZ SpA

PRINCIPIO ATTIVO	***DICLOFENAC/MISOPROSTOLO***		**M01AB55**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ARTROTEC	30 COMPRESSE 50 MG + 200 MCG	29757010	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
ARTROTEC	30 COMPRESSE 75 MG + 200 MCG	29757059	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

MISOFENAC	30 COMPRESSE 75 MG – 200 MCG	29316041	SEFARMA S.R.L.
MISOFENAC	30 COMPRESSE 50 MG – 200 MCG	29316015	SEFARMA S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO **ETORICOXIB *** **M01AX**

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ALGIX	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 60 MG	35821065	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
ALGIX	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 90 MG	35821204	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
ARCOXIA	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 60 MG	35820063	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
ARCOXIA	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 90 MG	35820202	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
ALGIX	5 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 120 MG	035821305	IST.GENTILI SpA
ARCOXIA	5 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 120 MG	035820303	MERCK SHARP & DOHME SpA
TAUXIB	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 60 MG	035890060	ADDENDA PHARMA S.rl
TAUXIB	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 90 MG	035890209	ADDENDA PHARMA S.rl
TAUXIB	5 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 120 MG IN BLISTER AL/AL	035890425	ADDENDA PHARMA S.rl

PRINCIPIO ATTIVO **FENTIAZAC *** **M01AB10**

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
O-FLAM	30 CONFETTI 200 MG	22843039	MDM S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO **FLURBIPROFENE *** **M01AE09**

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
FROBEN	30 CONFETTI 100 MG	24284034	ABBOTT S.P.A.
FROBEN	1 FLAC. SCIROPPO 160 ML 0,5%	24284073	ABBOTT S.P.A.
FROBEN	"SR" 20 CAPSULE 200 MG	24284123	ABBOTT S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO **FURPROFENE *** **M01AE**

PRINCIPIO ATTIVO **IBUPROFENE *** **M01AE01**

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ARFEN	30 COMPRESSE 500 MG	24635029	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
BRUFEN	"400 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	22593127	ABBOTT S.P.A.
BRUFEN	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	22593139	ABBOTT S.P.A.
BRUFEN	"600 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE"30 BUSTINE	22593103	ABBOTT S.P.A.
SUBITENE	"400 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34764023	UNIFARM S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***INDOMETACINA*** *		**M01AB01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
INDOXEN	25 CAPSULE 25 MG	20676019	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
INDOXEN	25 CAPSULE 50 MG	20676021	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
METACEN	20 CAPSULE 50 MG	20873028	PROMEDICA S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***KETOPROFENE*** *		**M01AE03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ABACUS	"80 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	28508099	DOMPE' FARMACEUTICI SPA
ABACUS	20 CAPSULE 320 MG	28508048	DOMPE' FARMACEUTICI SPA
ALKET	"200" 28 CAPSULE RIGIDE USO ORALE RIL PROL 200 MG	32836049	DIF-INT PHARMACEUTICAL B.V.
ARTROSILENE	"320 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	24022129	DOMPE' FARMACEUTICI SPA
DOLGOSIN	"200 MG CAPSULE RILASCIO PROLUNGATO" 28 CAPSULE	34925040	PULITZER ITALIANA S.R.L.
EUKETOS	"200 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 CAPSULE	34393049	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
FLEXEN	"50MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE	23401021	ITALFARMACO S.P.A.
FLEXEN	"200MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 CAPSULE	23401110	ITALFARMACO S.P.A.
IBIFEN	30 BUSTINE GRANULATO EFFERV 50 MG	24994170	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
IBIFEN	"50 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	24994117	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
IBIFEN	"200 MG" 30 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO	24994168	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
IBIFEN	"100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	24994081	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
KETARTRIUM	30 CAPSULE 100 MG	24494039	ESSETI FARMACEUTICI S.P.A.
KETOPLUS	"200 MG" 28 CAPSULE RIGIDE USO ORALE A RILASCIO PROLUNGATO 200 MG	32901047	PANTAFARM SRL
KETOPROFENE	"50 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	34306050	DOC GENERICI SRL
KETOPROFENE	"50 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	33519036	EG S.P.A.

KETOPROFENE	"200 MG CAPSULE RIGIDE RILASCIO PROLUNGATO" 28 CAPSULE	33519099	EG S.P.A.
KETOPROFENE	"200 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 CAPSULE	25149093	GNR SPA
KETOPROFENE	" 200 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO " 30 CPS	34306098	DOC GENERICI SRL
KETOSELECT	"50 MG CAPSULE" 30 CAPSULE	34877011	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
MEPROFEN	30 CAPSULE 100 MG	23655032	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
OKI	"80 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE BIPARTITE	28511095	DOMPE' SPA
ORUDIS	"50 MG CAPSULE RIGIDE"30 CAPSULE	23183027	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ORUDIS	"RETARD" 30 CAPSULE 200 MG	23183193	AVENTIS PHARMA S.P.A.
REUPROFEN	"100MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	24528022	LABORATORIO TERAPEUTICO M.R. SRL

PRINCIPIO ATTIVO	***LORNOXICAM***		**M01AC05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
TAIGALOR	30 COMPRESSE RIVESTITE DIVISIBILI 8 MG	29304033	PRODOTTI FORMENTI S.R.L.
NOXON	30 COMPRESSE RIVESTITE DIVISIBILI 8 MG	29304030	FARMACEUTICI FORMENTI S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***MELOXICAM***		**M01AC06**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LEUTROL	30 COMPRESSE 7,5 MG	34280053	ISTITUTO DE ANGELI PH S.P.A.
LEUTROL	30 COMPRESSE 15 MG	34280038	ISTITUTO DE ANGELI PH S.P.A.
MOBIC	"15" 30 COMPRESSE DIVISIBILI 15 MG	31985068	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
MOBIC	"7,5" 30 COMPRESSE 7,5 MG	31985157	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

PRINCIPIO ATTIVO	***NABUMETONE ****		**M01AX01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ARTAXAN	"1 G COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	26672079	ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO MALESCI S.P.A
ARTAXAN	"1 G GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	26672081	ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO MALESCI S.P.A
NABUSER	30 BUSTINE 1G	26673069	GEYMONAT SPA
NABUSER	30 COMPRESSE RIVESTITE 1G	26673057	GEYMONAT SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***NAPROXENE ****		**M01AE02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ALGONAPRIL	"500 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33294012	CRINOS S.P.A.
FLOGINAX	"500 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	23437054	TEOFARMA S.R.L.

FLOXALIN	"550 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE"30 BUSTINE	24895056	BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.
FLOXALIN	"550 MG CAPSULE RIGIDE"30 CAPSULE	24895043	BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.
GIBIXEN	30 BUSTINE MONODOSE 500 MG	23842103	METAPHARMA S.R.L.
LASER	30 BUSTINE 500 MG	23886070	TOSI FARMACEUTICI S.A.S.
LASER	30 COMPRESSE 500 MG	23886068	TOSI FARMACEUTICI S.A.S.
LENIARTRIL	30 COMPRESSE 500 MG	23862055	SOCIETA' STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MENDELEJEFF S.R.L.
NAPRIUS	30 COMPRESSE 500 MG	24667139	AESCULAPIUS FARMACEUTICI SRL
NAPRIUS	20 BUSTE GRANULATO SOSPENSIONE ESTEMP.500 MG	24667154	AESCULAPIUS FARMACEUTICI SRL
NAPROREX	30 CAPSULE 550 MG	25800044	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
NAPROSYN	"500 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 30 COMPRESSE	23177215	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A
NAPROSYN	"500 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	23177138	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
NAPROSYN	"750 MG COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO" 20 COMPRESSE	23177189	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A
NAPROXENE	30 COMPRESSE 500 MG	24505075	PLIVA PHARMA S.P.A.
NAPROXENE SODICO	"550 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	27170012	DOROM S.R.L.
NUMIDAN	30 BUSTINE GRANULATO 300 MG	25458023	THERABEL PHARMA S.P.A.
NUMIDAN	30 CAPSULE 300 MG	25458011	THERABEL PHARMA S.P.A.
PREXAN	"500" 30 BUSTINE GRANULATO USO ORALE 500 MG	24467108	LA.FA.RE. S.R.L.
PREXAN	"500" 30 COMPRESSE 500 MG	24467058	LA.FA.RE. S.R.L.
SYNALGO	"500" 30 COMPRESSE 680 MG	25082088	GEYMONAT SPA
SYNFLEX	"FORTE "30 COMPRESSE RIVESTITE 550 MG	24722047	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A
SYNFLEX	"FORTE" 30 BUSTINE GRANULATO 550 MG	24722086	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
XENAR	"500 MG COMPRESSE" BLISTER 30 COMPRESSE	23383033	ALFA WASSERMANN S.P.A.
XENAR	"750 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" BLISTER 20 COMPRESSE	23383159	ALFA WASSERMANN S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***NIMESULIDE ****		**M01AX17**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ALGIMESIL	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	29074022	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
ALGIMESIL	"100 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	29074010	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
ALGOLIDER	30 BUSTINE 100 MG	28509026	SIAR PHARMA S.R.L.
ALGOLIDER	30 COMPRESSE 100 MG	28509014	SIAR PHARMA S.R.L.
ANTALGO	"100 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	32001024	SELVI LABORATORIO BIOTERAPICO S.P.A.
AREUMA	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33522018	FARMACEUTICI ECOBI SAS
AREUMA	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33522032	FARMACEUTICI ECOBI SAS
AULIN	"100 MG COMPRESSE"30 COMPRESSE	25940026	ROCHE S.P.A.
AULIN	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE"30 BUSTINE	25940053	ROCHE S.P.A.
DELFOS	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	34265013	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
DIMESUL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32963035	LA.FA.RE. S.R.L.
DOLESIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33702022	F.D. FARMACEUTICI S.R.L.
DOMES	30 BUSTINE GRANULATO USO ORALE 100 MG	29478017	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
DOMES	"100 MG COMPRESSE OROSOLUBILI" 30 COMPRESSE DA 100 MG	29478056	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
EDEMAX	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33936016	S.I.F.I. S.P.A.
EFRIDOL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE"30 BUSTINE	32932030	AESCULAPIUS FARMACEUTICI SRL
EUDOLENE	30 BUSTINE 100 MG	29395011	ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO SRL
FANSIDOL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28766020	NCSN FARMACEUTICI S.R.L.
FANSIDOL	30 CAPSULE 100 MG	28766018	NCSN FARMACEUTICI S.R.L.
FANSULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34029013	SOFAR S.P.A.
FANSULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	34029025	SOFAR S.P.A.
FLOLID	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	28778013	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
FLOLID	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28778037	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.

IDEALID	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34200016	ALTERNA FARMACEUTICI S.R.L.
IDEALID	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	34200028	ALTERNA FARMACEUTICI S.R.L.
ISODOL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE"30 BUSTINE	32337038	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
LEDOLID	"100 MG" 30 BUSTINE GRANULATO USO ORALE 100 MG	32326023	PULITZER ITALIANA S.R.L.
LEDOREN	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE"30 BUSTINE	28519039	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
LEDOREN	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	28519015	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
MESULID	"100 MG COMPRESSE"30 COMPRESSE	25971021	NOVARTIS FARMA S.P.A.
MESULID	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE"30 BUSTINE	25971058	NOVARTIS FARMA S.P.A.
MESULID FAST	"400 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE"30 BUSTINE	29127026	NOVARTIS FARMA S.P.A.
MIGRALESS	"100 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 30 COMPRESSE DA 100 MG	35244019	PLIVA PHARMA S.P.A.
NERELID	30 BUSTINE GRAN SOLUZ ORALE 100 MG	33078027	NEW RESEARCH S.R.L.
NERELID	30 CAPSULE 100 MG	33078015	NEW RESEARCH S.R.L.
NIDE	"100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	28767010	I.BIR.N -ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
NIDE	"100 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	28767022	I.BIR.N -ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
NIMEDEX	"400MG GRANULATO" 30 BUSTINE	29120021	ITALFARMACO S.P.A.
NIMENOL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32857029	KRUGHER PHARMA S.R.L.
NIMESIL	30 BUSTE 100 MG	29375021	ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA SPA
NIMESULENE	"100 MG COMPRESSE" BLISTER 30 COMPRESSE	29007046	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
NIMESULENE	"100 MG POLVERE PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	29007059	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULI PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	32095010	GNR SPA
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33089018	JET GENERICI S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33673029	RATIOPHARM GMBH
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	35106020	UNION HEALTH S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33048036	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO"30 BUSTINE	32923017	ANGENERICO S.P.A.

NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33052034	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
NIMESULIDE	30 BUST. POLVERE PER SOLUZIONE ORALE 100 MG	32983025	DOROM S.R.L.
NIMESULIDE	30 BUSTINE GRANULATO USO ORALE 100 MG	33950027	PLIVA PHARMA S.P.A.
NIMESULIDE	30 COMPRESSE 100 MG	33578016	DOC GENERICI SRL
NIMESULIDE	30 COMPRESSE USO ORALE 100 MG	33950015	PLIVA PHARMA S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE"30 BUSTINE	33578042	DOC GENERICI SRL
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	33673043	RATIOPHARM GMBH
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33649029	EG S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	33649043	EG S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28921029	BENEDETTI S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	28921031	BENEDETTI S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33048012	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33052010	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33649017	EG S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33673017	RATIOPHARM GMBH
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34245011	HEXAL S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	35106018	UNION HEALTH S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	34245023	HEXAL S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	32095022	GNR SPA
NIMESULIDE UCB	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28854026	UCB PHARMA S.P.A.
NIMESULIDE UCB	30 COMPRESSE 100 MG	28854014	UCB PHARMA S.P.A.
NIMS	30 BUSTE 100 MG	28546012	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
NOALGOS	"100 MG GRANULATO" 30 BUSTINE	29477015	LEVOFARMA S.R.L.
NOXALIDE	GRANULATO USO ORALE 30 BUSTINE 100 MG	32346013	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
REMOV	30 COMPRESSE 100 MG	28799017	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
REMOV	30 BUSTINE GRANULATO 100 MG	28799031	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
RESULIN	30 COMPRESSE 100 MG	28510016	ISTITUTO CHIMICO INTERNAZIONALE DR.GIUSEPPE RENDE S.R.L.
RESULIN	"100 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE"30 BUSTINE	28510028	ISTITUTO CHIMICO INTERNAZIONALE DR.GIUSEPPE RENDE S.R.L.
SOLVING	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	32930012	MDM S.P.A.
SOLVING	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32930036	MDM S.P.A.
SULIDAMOR	"100 MG POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE"30 BUSTE	28705022	FARMACEUTICI DAMOR S.P.A.

SULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	29125010	BENEDETTI S.P.A.
SULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	29125022	BENEDETTI S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***OXAPROZINA***		**M01AE12**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
WALIX	"600 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	27670013	FIDIA FARMACEUTICI SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***PIROXICAM ****		**M01AC01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ANTIFLOG	30 CAPSULE 20 MG	25069028	F.I.R.M.A. SPA
ARTROXICAM	30 CAPSULE 20 MG	25554027	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
BREXIN	"20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	26446056	PROMEDICA S.R.L.
BREXIN	"20 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE"20 BUSTINE BIPARTITE	26446031	PROMEDICA S.R.L.
BREXIN	"20 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	26446106	PROMEDICA S.R.L.
BRUXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE"15 CAPSULE	25478025	BRUSCHETTINI SRL
CICLADOL	"20 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	26447108	MASTER PHARMA S.R.L.
CICLADOL	"20 MG COMPRESSE"30 COMPRESSE	26447058	MASTER PHARMA S.R.L.
CICLADOL	"20 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE"20 BUSTINE BIPARTITE	26447033	MASTER PHARMA S.R.L.
DEXICAM	30 CAPSULE 20 MG	25948023	OFFICINA FARMACEUTICA FIORENTINA S.R.L.
EUROXI	30 CAPSULE 20 MG	33326012	COPERNICO S.R.L.
FELDENE	"20 MG COMPRESSE SOLUBILI" 30 COMPRESSE	24249056	PFIZER ITALIA S.R.L.
FELDENE	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	24249029	PFIZER ITALIA S.R.L.
FELDENE FAST	"20MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 20 COMPRESSE	28437022	PFIZER ITALIA S.R.L.
FLODOL	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	28610018	FARMA UNO S.R.L.
LAMPOFLEX	30 CAPSULE 20 MG USO ORALE	25824083	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
OXICAM	30 CAPSULE 20 MG	33325010	BIOPROGRESS S.P.A.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	33025026	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A
PIROXICAM	"20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	29461023	HEXAL S.P.A.
PIROXICAM	"20 MG COMPRESSE SOLUBILI" 30 COMPRESSE	31222033	RATIOPHARM GMBH
PIROXICAM	"20 MG COMPRESSE SOLUBILI " BLISTER 30 COMPRESSE SOLUBILI	29534031	EG S.P.A.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE" 30 CAPSULE	33788011	DOC GENERICI SRL
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE" 30 CAPSULE	33060017	JET GENERICI S.R.L.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE" 30 CAPSULE	33047022	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L

PIROXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	26091013	DOROM S.R.L.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	31222021	RATIOPHARM GMBH
PIROXICAM	30 CAPSULE 20 MG	25103021	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE" BLISTER 30 CAPSULE RIGIDE	29534029	EG S.P.A.
PIROXICAM GNR	30 CAPSULE 20 MG	25604048	GNR SPA
REUCAM	30 CAPSULE 20 MG	25402025	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
REUMAGIL	30 CAPSULE 20 MG	25262027	K.B.R. KROTON BIOLOGIC RESEARCHES S.R.L.
RIACEN	30 CAPSULE 20 MG	24780025	PROMEDICA S.R.L.
ROXENE	"20 MG COMPRESSE SOLUBILI" 30 COMPRESSE SOLUBILI	26076063	BENEDETTI S.P.A.
ROXENE	30 CAPSULE 20 MG	26076024	BENEDETTI S.P.A.
ROXENIL	30 CAPSULE 20 MG	25496074	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
ROXIDEN	30 CAPSULE 20 MG	25062035	PULITZER ITALIANA S.R.L.
IPSOFLOG	"20 MG COMPRESSE SOLUBILI " 30 COMPRESSE	034919047	EPIFARMA Srl

PRINCIPIO ATTIVO	***PROGLUMETACINA ****		**M01AB14**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AFLOXAN	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	24166050	ROTTA RESEARCH LABORATORIUM SPA
PROXIL	"300MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	24116079	ROTTAPHARM S.R.L. S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***SULINDAC ****		**M01AB02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ALGOCETIL	30 COMPRESSE 200 MG	24656035	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
CLINORIL	"200 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	23410044	NEOPHARMED SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***TENOXICAM ****		**M01AC02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
DOLMEN	30 BUSTINE 20 MG	26910036	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
DOLMEN	30 COMPRESSE 20 MG	26910024	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
REXALGAN	"20 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	27379039	DOMPE' FARMACEUTICI SPA
TILCOTIL	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"30 COMPRESSE	26758021	ROCHE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***VALDECOXIB***		**M01AX**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BEXTRA	10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 20 COMPRESSE IN BLISTERUSO ORALE	035963038	PFIZER ITALIA Srl
BEXTRA	20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 20 COMPRESSE IN BLISTER USO ORALE	035963139	PFIZER ITALIA Srl

NOTA 74

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile: - follitropina α da DNA ricombinante - follitropina β da DNA ricombinante - menotropina - urofollitropina	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - trattamento dell'infertilità femminile: ▪ in donne di età non superiore ai 45 anni e/o con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml; ▪ ad un dosaggio massimo di 6.300 unità di FSH per singola prescrizione (singolo ciclo); ▪ ad un massimo complessivo di 12.600 UI/paziente; - trattamento dell'infertilità maschile: ▪ ad un dosaggio massimo per singola prescrizione di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi.

Motivazioni e criteri applicativi
L'infertilità di coppia è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di miglialia di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilità nel paesi industriali avanzati.
L'infertilità di coppia è legata, nel 35% circa dei casi, al fattore femminile, nel 30% al fattore maschile; nel 20% dei casi si rilevano problemi in ambedue i partner e nel 15% dei casi l'infertilità rimane sconosciuta (infertilità inspiegata). Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell'ovulazione rappresentano un'importante causa di infertilità di coppia (18-25% dei casi). L'individuazione dell'ovulazione in queste donne è finalizzata ad indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione.
Il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è pertanto consigliato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulari. L'indicazione all'uso delle gonodatropine si è notevolmente ampliata negli ultimi decenni, in quanto, oltre a situazioni patologiche di infertilità, le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normo-ovulanti sottoposte ad iperstimolazioni ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET, ICS)
Tale trattamento, se effettuato con dosi di gonadotropine improprie ed elevate, può essere responsabile:
a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emoconcentrazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;
b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremità);
c) di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.
Nei casi di iperstimolazione ovarica sono infine controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime.
Le gonadotropine follicolostimolanti attualmente in uso si possono ricondurre a due grandi gruppi:
1. gonadotropine di origine estrattiva urinaria;
2. gonadotropine ricombinanti prodotte mediante transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unità geniche che codificano per l'FSH.

Gli studi di confronto tra FSH ricombinante ed urinario sono stati oggetto di consistenti metanalisi nonché di numerosi studi farmaco-economici; tuttavia, le conclusioni in termini di evidenze certe di maggiore efficacia sono attualmente ancora contrastanti.

L'infertilità maschile ha diverse cause, spesso difficilmente diagnosticabili e soltanto in alcuni casi di alterazione della spermatogenesi (ipogonadismo ipo- o normo-gonadotropo) esiste un razionale per un intervento terapeutico efficace con gonadotropine.
Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anormalità delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

Bibliografia di riferimento
1. Keye WR Jr, et al. In: Infertilità Valutazione e trattamento. Verduci editore 1997;587-91.
2. Mantovani IG,et al. Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Human Reproduction* 1999;**14**:953-8.

3. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists 2000:2816-9.
3. Facts and comparisons. St. Louis: Walter Kluwer, 2000:246-58.
4. Leibowitz D, Hoffman J. Fertility drug therapies: past, present, and future. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000;**29**:201-10.
5. De Placido G, et al. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Human reproduction*, 2000;**15**:17-20.
6. Van Wely M, et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles (Cochrane Review). In:*The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Sotware, 2003.
7. Filicori M, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility and Sterility* 2003;**80**:390-7.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO ***FOLLITROPINA ALFA DA DNA RICOMBINANTE **** **G03GA05**

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
GONAL-F	1050 IU/1,75ML (77 MCG/1,75 ML) POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO POLVERE+1 SIRINGA PRERIEMP. SOLVENTE 2 ML+15 SIRINGHE USO SC	32392211	SERONO EUROPE LIMITED
GONAL-F	75 IU POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 5 FIALE POLVERE+5 FIALE SOLVENTE 1 ML USO SOTTOCUTANEO	32392033	SERONO EUROPE LIMITED
GONAL-F	150 IU POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 10 FIALE POLVERE+10 FIALE SOLVENTE 1 ML USO SOTTOCUTANEO	32392122	SERONO EUROPE LIMITED
GONAL-F	75 IU POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 10 FIALE POLVERE+10 FIALE SOLVENTE 1 ML USO SOTTOCUTANEO	32392045	SERONO EUROPE LIMITED

PRINCIPIO ATTIVO ***FOLLITROPINA BETA **** **G03GA06**

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
PUREGON	100 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO IM/SC	29520222	N.V. ORGANON
PUREGON	100 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 5 FLACONCINI USO IM/SC	29520234	N.V. ORGANON
PUREGON	200 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 5 FLACONCINI USO IM/SC	29520297	N.V. ORGANON
PUREGON	50 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO IM/SC	29520172	N.V. ORGANON
PUREGON	50 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 5 FLACONCINI USO IM/SC	29520184	N.V. ORGANON

PRINCIPIO ATTIVO ***MENOTROPINA **** **G03GA02**

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*
MENOGON	"75 U.I. FSH + 75 U.I. LH POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE"10 FIALE POLVERE + 10 FIALE SOLVENTE 1 ML	32903027	FERRING S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***UROFOLLITROPINA ****		**G03GA04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FOSTIMON	"75 UI POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLACONI + 10 FIALE SOLVENTE	32921049	IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L.
FOSTIMON	"75 UI POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 1 FIALA	32921013	IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L.
METRODIN HP	"75" IM SC 1 FIALA LIOF 75 UI + 1 FIALA SOLV.	29143017	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.

NOTA 75

Farmaci per la disfunzione erettile: - alprostadil	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con*: - lesioni permanenti del midollo spinale e compromissione della funzione erettile. La rimborsabilità è limitata ad alprostadil in quanto efficace nella patologia indicata, per meccanismo di azione e modalità di somministrazione.

Motivazioni e criteri applicativi
Pur nel massimo rispetto delle norme sulla riservatezza dei dati personali dei propri assistiti, il medico prescrittore deve essere sempre in grado di documentare ai servizi delle ASL che ne facessero richiesta che le prescrizioni del farmaco sono indirizzate a soggetti con lesioni permanenti del midollo spinale con compromissione della funzione erettile.
La rimborsabilità è limitata ad alprostadil, in quanto efficace nella patologia indicata per meccanismo di azione e modalità di somministrazione.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	*ALPROSTADIL **		**G04BE01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CAVERJECT	"10 MCG/ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE " 1 FLACONE POLVERE + 1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 1 ML	29561038	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

NOTA 76

Sali di ferro: - ferrico gluconato - ferromaltoso - ferroso gluconato	*La prescrizione a carico del SSN, in situazioni di carenza documentata, è limitata alle seguenti categorie di pazienti:* - bambini di età < 3 aa; - donne in gravidanza; - anziani (>65 anni). La prescrizione dei sali di ferro non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

PRINCIPIO ATTIVO	***FERRICO GLUCONATO***		**B03AB**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FERRITIN OTI	"781,2 MG/100 ML SCIROPPO" 1 FLACONE DA 240 ML + MISURINO DOSATORE	12238085	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***FERROMALTOSO***		**B03AB05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
INTRAFER	GOCCE 30 ML	16747026	GEYMONAT SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***FERROSO GLUCONATO ****		**B03AA03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AUXOFER	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34612010	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
BIOFERAL	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34444012	BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.
BIOGLUFER	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34551010	EURO-PHARMA S.R.L.
BLIZER	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34448011	I.BIR.N -ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
BLUSTARK	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34491011	ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO SRL
CROM	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34575011	SELVI LABORATORIO BIOTERAPICO S.P.A.
CROMATONFERRO	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE EFFERVESCENTI	26689051	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
EFFEGYN	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34432017	EFFIK ITALIA S.P.A.
EMOXIRON	"75 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE DA 600 MG	28866059	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
ERIGLOBIN	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34442018	MAX FARMA SRL
ERITROPIÙ	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI"	34441016	FARMA UNO S.R.L.

FERIG	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34538013	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
FERRO COMPLEX	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	16443069	PHARMAFAR S.R.L.
FERRO COMPLEX	"80 MG GRANULATO EFFERVESCENTE" 30 BUSTINE	16443071	PHARMAFAR S.R.L.
FERRO GLUCONATO	" 80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI 30 CPR	35366018	EG S.P.A.
FERRO GLUCONATO	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI	35239019	EURODERM R.D.C.
EURODERM	30 COMPRESSE		S.P.A.
FERROGYN	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34532010	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
FLEXIFER	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34539015	PULITZER ITALIANA S.R.L.
GLOROS	"80 MG GRANULATO EFFERVESCENTE" 30 BUSTINE	34924023	NEW RESEARCH S.R.L.
GLUCOFERRO	"650 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE EFFERVESCENTI	26696031	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
GLUCONATO FERROSO	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34584019	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
LOSFERRON	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE EFFERVESCENTI	27731013	SOCIETA PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA
MEGAFER	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34492013	PULITZER ITALIANA S.R.L.
MONOFERRO	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34466019	ISTITUTO GANASSINI S.P.A. DI RICERCHE BIOCHIMICHE
PRONTOFERRO	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34453011	A.M.S.A. S.R.L.
SIDERVIM	"80 MG GRANULATO EFFERVESCENTE" 30 BUSTINE	34573028	MECFARMA S.R.L.
SUSTEMIAL	"650 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE EFFERVESCENTI	26688034	ISTITUTO FARMACOBIOLOGIC O MALESCI S.P.A.

NOTA 78

Colliri anti-glaucoma: - apraclonidina - brimonidina - brinzolamide - dorzolamide - latanoprost - travoprost - bimatoprost - dorzolamide + timololo - latanoprost + timololo	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:* *in monoterapia:* - nel trattamento del glaucoma in pazienti per i quali i β-bloccanti sono inefficaci o controindicati; *in associazione:* - nei pazienti per cui la monoterapia risulti terapeuticamente insufficiente. Il trattamento a base di β-bloccanti va considerato di prima scelta, seguito, ove necessario, dalla monoterapia con uno dei principi attivi elencati e/o dalla terapia associata.

Motivazioni e criteri applicativi

La moderna strategia della terapia del glaucoma cronico semplice ad angolo aperto, come suggerita dall'European Glaucoma Society (EGS), prevede l'impiego di un farmaco in monoterapia per il raggiungimento della *target pressure* individuata per ciascun paziente. Se il primo farmaco usato non è efficace nel ridurre la pressione intraoculare o se non è tollerato, si sostituisce con un altro farmaco. Se invece il primo farmaco è ben tollerato ed efficace, ma non sufficiente a raggiungere la *target pressure*, le linee guida prevedono l'aggiunta di un altro farmaco a quello in uso. Questi concetti sono ribaditi anche nelle linee-guida dell'American Academy of Ophthalmology (AAO).

Inoltre, nel proseguimento con la terapia, in caso di progressione dei danni al nervo ottico ed al campo visivo la *target pressure* dovrebbe essere rivalutata; ulteriori aggiustamenti della *target pressure* potrebbero essere presi in considerazione se il paziente è rimasto stabile per almeno cinque anni o in presenza di effetti collaterali.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***APRACLONIDINA***		**S01EA03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
IOPIDINE	SOLUZ OFTAL STERILE 0,5% 5ML	29823010	ALCON ITALIA SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***BIMATOPROST***		**S01EX49**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LUMIGAN	COLLIRIO, SOLUZIONE 1 FLACONE 3 ML	35447010	ALLERGAN PHARMACEUTICAL (IRELAND) LTD

PRINCIPIO ATTIVO	***BRIMONIDINA***		**S01EA05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ALPHAGAN	1 FLAC. GOCCE OFTALMICHE 0,2% 5 ML	33490020	ALLERGAN S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***BRINZOLAMIDE***		**S01EC04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
AZOPT	10 MG/ML COLLIRIO SOSPENSIONE 1 FLACONE (LDPE) 5 ML USO OCULARE	34770014	ALCON LABORATORIES (UK) LTD.

PRINCIPIO ATTIVO	***DORZOLAMIDE***		**S01EC03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
TRUSOPT	SOLUZIONE OFTALMICA 2% 5 ML IN CONTENITORE OCUMETER PLUS	31848017	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***DORZOLAMIDE/TIMOLOLO***		**S01EC03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
COSOPT	COLLIRIO SOLUZIONE 2%+0,5% 1 FLACONE 5 ML CON DOSATORE OCTOMER PLUS	34242014	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***LATANOPROST ****		**S01EX03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
XALATAN	1 FLACONE GOCCE OFTALMICHE 0,005% 2,5 ML	33219015	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***LATANOPROST/TIMOLOLO ****		**S01EX**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
XALACOM	1 FLACONE LPDL DI GOCCE OFTALIMICHE DA 2,5 ML	35402015	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***TRAVOPROST***		**S01EX49**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
TRAVATAN	40 MCG/ML COLLLIRIO SOLUZIONE 1 FLACONE 2,5 ML	35409010	ALCON LABORATORIES (UK) LTD.

NOTA 79

Bifosfonati: - ac. alendronico - ac. risedronico - raloxifene	*La prescrizione a carico del SSN per il trattamento delle lesioni osteoporotiche è limitata alle seguenti condizioni:* - profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico, ac. risedronico, raloxifene; - profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico; - profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico, ac. risedronico; - profilassi primaria di fratture osteoporotiche in donne in menopausa o uomini di età > 50 aa in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi: ac. alendronico, ac. risedronico. In tutte le indicazioni è raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D. Va, inoltre, sottolineata la necessità di effettuare un adeguato esercizio fisico e di modificare le condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi per la prevenzione delle fratture. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti e tre i principi attivi non sono privi di effetti collaterali anche gravi, dei quali bisogna tenere conto nella valutazione complessiva della terapia. La prescrizione dei bifosfonati e raloxifene non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

- *Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa.*
  Per ognuno dei tre farmaci è documentata l'efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture post-menopausali (1-8). L'entità di questo effetto, espressa nel numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT), è compresa fra 10 e 20; l'effetto è più modesto per le fratture non vertebrali e per quelle del femore. L'utilità di questi farmaci per la prevenzione di fratture in donne con osteoporosi ma senza fratture pregresse è fortemente limitata dalla minore frequenza di fratture (NNT~100) e dalle riserve sull'accuratezza della densitometria minerale ossea come singolo indicatore del rischio di fratture (9-11). Va ricordato inoltre che per la prevenzione delle fratture, e particolarmente quelle del femore, sono necessari anche provvedimenti non farmacologici, come l'esercizio fisico, un ambiente che minimizzi il rischio di traumi (12, 13) ed un adeguato apporto dietetico di calcio e vitamina D.
- *Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini.*
  L'efficacia è stata valutata in un trial controllato e randomizzato per il solo alendronato (14), al quale pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del trial (241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.
- *Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per più di 3 mesi con più di 5 mg/die di prednisone.*
  Effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in un *trial* randomizzato per il risedronato (15) e ,più recentemente, per l'alendronato (16), mentre un *trial* con etidronato (17) aveva ottenuto una riduzione di fratture statisticamente non significativa. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi, che induce il rischio di osteoporosi clinicamente significativa e di conseguenti fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti per 6 o più mesi. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti nelle donne in post-menopausa.

Mentre alendronato e risedronato appartengono entrambi alla classe dei bifosfonati, il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. Esso associa agli effetti sull'osso quello di ridurre fattori aterogeni come il colesterolo e le lipoproteine LDL (4-6);

non è ancora noto se quest'effetto su indicatori biochimici si traduca in una riduzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, altri).
I tre farmaci della nota non sono privi di effetti indesiderati: l'alendronato può causare o accentuare esofagite (18,19) particolarmente in donne con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Secondo i dati riportati in alcuni piccoli *trial* pubblicati in abstract e un *trial* comparativo su 515 donne (20), il risedronato risulterebbe meglio tollerato. È tuttavia necessario tener presente che i danni esofagei da alendronato non emergono dai *trial*, ma dalla più estesa e meno controllata esperienza post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati del raloxifene sono correlati al suo meccanismo d'azione: effetti minori sono le vampate di calore, crampi alle gambe, edema periferico. L'effetto indesiderato più serio, peraltro comune agli estrogeni, è rappresentato dall'incidenza di tromboembolia venosa, che era dell'1% nelle donne trattate e dello 0,3% nelle donne che ricevevano un placebo (4, 5).

Bibliografia

1. Black DM, et al. Randomised *trial* of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;**348**:1535-41.
2. Eastell R. Drug Therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;**338**:736-46.
3. Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;**282**:1344-52.
4. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical *trial*. *JAMA* 1999;**282**:637-45.
5. Mc Clung M. Therapy for fracture prevention. *JAMA* 1999;**282**:687-9.
6. Khovidhunkit W, et al. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999;**130**:431-9.
7. McClung M, et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;**344**:333-40
8. Reginster J, et al. Randomized *trial* of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000;**11**:83-91.
9. Willkin T. Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999;**318**:862-5.
10. De Laet CE, et al. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;**315**:221-5.
11. Marshall D, et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;**312**:1254-9.
12. Tinetti ME, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994;**331**:821-7.
13. Keen RW. Effects of lifestyle interventions on bone health. *Lancet* 1999;**354**:1923-4.
14. Orwoll E, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;**343**:604-10.
15. Wallach S, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000;**67**:277-85.
16. Adachi JD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. Arthritis and Rheumatism 2001,**44**: 202-11.
17. Adachi JD, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1997;**337**:382-7.
18. De Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;**335**:1016-21.
19. Mackay FJ, et al. for the Drug Safety Research Unit, Southampton. United Kingdom experience with alendronate and esophageal reactions. Br J Gen Pract 1998;**48**:1161-2.
20. Lanza FL, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. Gastroenterology 2000;**119**:631-8.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	*ACIDO ALENDRONICO*		**M05BA04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ADRONAT	"70" 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 70 MG	29053079	NEOPHARMED SPA
ADRONAT	"10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29053030	NEOPHARMED SPA
ALENDROS	"10MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29051036	ABIOGEN PHARMA S.P.A.
ALENDROS	"70" 4 COMPRESSE BLISTER AL/AL DA 70 MG	29051075	ABIOGEN PHARMA S.P.A.

DRONAL	"10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29054032	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
DRONAL	"70" 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 70 MG	29054071	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
FOSAMAX	"70" 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 70 MG	29052077	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
FOSAMAX	"10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29052038	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
GENALEN	"70" 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 70 MG	34172054	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
GENALEN	"10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	34172015	ISTITUTO GENTILI S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO ***ACIDO RISEDRONICO **** **M05BA**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ACTONEL	4 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 35 MG IN BLISTER PVC/AL	34568105	PROCTER & GAMBLE S.R.L.
ACTONEL	5 MG COMPRESSE FILMRIVESTITE 28 (2X14) COMPRESSE IN BLISTER	34568030	PROCTER & GAMBLE S.R.L.
OPTINATE	4 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 35 MG IN BLISTER PVC/AL	34570109	GRUPPO LEPETIT SPA
OPTINATE	5 MG COMPRESSE FILMRIVESTITE 28 (2X14) COMPRESSE IN BLISTER	34570034	GRUPPO LEPETIT SPA

PRINCIPIO ATTIVO ***RALOXIFENE*** **G03XC01**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
EVISTA	60 MG COMPRESSE LACCATE BLISTER 28 COMPRESSE USO ORALE	34153027	ELI LILLY NEDERLAND BV
EVISTA	60 MG COMPRESSE LACCATE BLISTER 14 COMPRESSE USO ORALE	34153015	ELI LILLY NEDERLAND BV
OPTRUMA	60 MG COMPRESSE LACCATE BLISTER 14 COMPRESSE	34154017	ELI LILLY NEDERLAND BV
OPTRUMA	60 MG COMPRESSE LACCATE BLISTER 28 COMPRESSE	34154029	ELI LILLY NEDERLAND BV

NOTA 79 BIS

Ormoni paratiroidei: - teriparatide	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Provincie autonome di Trento e Bolzano è limitata a pazienti che:* - subiscono una ulteriore frattura vertebrale o di femore non dovuta a traumi efficienti in corso di trattamento consolidato, da almeno 1 anno con alendronato, risedronato e raloxifene.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***TERIPARATIDE***		**H05AA**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FORSTEO	SOLUZ. INIETT. SC 20 MCG/80MCL 1 PENNA PRERIEMPITA 3 ML	035926017	ELI LILLY NEDERLAND BV
FORSTEO	SOLUZ. INIETT. SC 20 MCG/80MCL 3 PENNE PRERIEMPITE 3 ML	035926029	ELI LILLY NEDERLAND BV

NOTA 82

Antileucotrienici: - montelukast - zafirlukast	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - nel trattamento di "seconda linea" dell'asma moderato persistente, in aggiunta agli steroidi per via inalatoria, quando questi non garantiscano un controllo adeguato della patologia, anche dopo associazione con β2 agonisti; - nella profilassi dell'asma da sforzo. Quando gli steroidi risultino insufficienti è preferibile, piuttosto che aumentarne il dosaggio, aggiungere un farmaco di "seconda linea". Tra questi la prima scelta è rappresentata dai β-2 agonisti a lunga durata d'azione, seguiti, come seconda scelta, dagli antileucotrienici.

Motivazioni e criteri applicativi

Nei pazienti affetti da asma lieve-moderata persistente non controllata da steroidi inalatori, è preferibile aggiungere un farmaco di seconda linea (beta-2 inalatori a lunga durata d'azione, teofillina o antagonisti dei leucotrieni) piuttosto che aumentare la dose di steroide inalatorio (1). Fra queste terapie di seconda linea, i beta-2 inalatori a lunga durata d'azione costituiscono i farmaci di prima scelta. Gli antagonisti dei leucotrieni costituiscono farmaci di seconda linea, da aggiungere quindi agli steroidi inalatori e ai β-2 stimolanti, quando tale associazione non sia sufficiente a controllare la sintomatologia o per mantenere il controllo con dosaggio ridotto di steroide inalatorio in pazienti con asma persistente di moderata entità (2-4).

Gli steroidi per via inalatoria sono i farmaci di prima linea e di prima scelta nel trattamento dell'asma lieve persistente, ma, quando inefficaci o non tollerati, possono essere sostituiti, come seconda scelta, dagli antagonisti dei leucotrieni. Questi ultimi invece sono sconsigliati nell'asma grave persistente in quanto non efficaci (5) e potenzialmente associati allo sviluppo di complicanze quali la sindrome di Churg-Strauss (6).

Gli antagonisti dei leucotrieni sono inoltre consigliati come farmaci di prima scelta nella profilassi dell'asma da sforzo in alternativa ai beta-2 stimolanti a breve o lunga durata d'azione o ai cromoni (1, 7, 8).

Bibliografia

1. Global strategy for asthma management and prevention /NHLBI/WHO workshop report. Global Initiative for Asthma Update 2002 Global Initiative for Asthma, National Heart, Lung and Blood Institute. 2002. Document no. 02-3659. 2002.
2. Price, DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh M, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA. Randomised controlled *trial* of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;**58**:211-6.
3. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**:1088-95.
4. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, Holgate ST, Picado C, Menten J, Dass SB, Leff JA, Polos PG. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, doublé blind, randomised, comparative *trial*. *BMJ* 2003;**327**:891.
5. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled *trial*. *Lancet* 2001;**357**:2007-11.
6. Gross WL. Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2002;**14**:11-4.
7. Leff JA,. Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, Dockhorn R, Kundu S, Zhang J,. Seidenberg BC, Reiss TF. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; **339**:147-52.
8. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp IP, Ghannam AF, DeLucca PT, Gormley G.J, Pearlman DS. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind *trial*. Exercise Study Group *Ann Intern Med* 2000,**132**:97-104.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***MONTELUKAST ****		**R03DC03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LUKASM	28 COMPRESSE MASTICABILI IN BLISTER DA 4 MG CON CALENDARIO SETTIMANALE	34004059	ADDENDA PHARMA S.R.L.
LUKASM	BLISTER 28 COMPRESSE FILM RIVESTITE 10 MG	34004010	ADDENDA PHARMA S.R.L.
LUKASM	PEDIATRICO BLISTER 28 COMPRESSE MASTICABILI 5 MG	34004022	ADDENDA PHARMA S.R.L.
MONTEGEN	PEDIATRICO BLISTER 28 COMPRESSE MASTICABILI 5 MG	34003020	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
MONTEGEN	28 COMPRESSE MASTICABILI DA 4 MG IN BLISTER PVC/AL CON CALENDARIO SETTIMANALE	34003057	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
MONTEGEN	BLISTER 28 COMPRESSE FILM RIVESTITE 10 MG	34003018	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
SINGULAIR	PEDIATRICO BLISTER 28 COMPRESSE MASTICABILI 5 MG	34001026	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
SINGULAIR	28 COMPRESSE MASTICABILI DA 4 MG IN BLISTER PVC/AL CON CALENDARIO SETTIMANALE	34001053	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
SINGULAIR	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE	34001014	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
LUKASM	28 BUSTINE DI GRANULATO DA 4 MG	034004212	ADDENDA PHARMA Srl
MONTEGEN	28 BUSTINE DI GRANULATO DA 4 MG	034003210	ISTITUTO GENTILI S.p.A.
SINGULAIR	28 BUSTINE DI GRANULATO DA 4 MG	034001216	MERCK SHARP & DOHME SpA

PRINCIPIO ATTIVO	***ZAFIRLUKAST ****		**R03DC01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ACCOLEIT	"20MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" BLISTER 28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM	31964012	ASTRAZENECA S.P.A.
ZAFIRST	"20MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE	32957019	CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

NOTA 83

Lacrime artificiali	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome sicca* in corso di patologia autoimmune), poiché non sono disponibili terapie a carattere curativo. La prescrizione delle lacrime artificiali non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

La terapia della malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome sicca* in corso di patologia autoimmune) è attualmente solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza esocrina. La correzione della secchezza oculare può essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***CARBOMER***		**S01XA20**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
SICCAFLUID	FLACONE GEL OFTALMICO 10 G 0,25%	33816012	FARMILA-THEA FARMACEUTICI S.P.A.

NOTA 84

<table>
<tr><td rowspan="3">Farmaci attivi sui virus erpetici:
- aciclovir
- brivudin
- famciclovir
- valaciclovir</td><td colspan="2">La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:</td></tr>
<tr><td>Virus Herpes Simplex:</td><td>- trattamento delle infezioni genitali acute:
aciclovir, famciclovir, valaciclovir;
- profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale:
aciclovir, famciclovir, valaciclovir;
- cheratite erpetica:
aciclovir;
- trattamento della stomatite in età pediatrica:
aciclovir.</td></tr>
<tr><td>Virus Varicella-Zoster:</td><td>- trattamento della varicella:
aciclovir;
- trattamento delle infezioni da H. Zoster cutaneo:
aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">La prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompetenti (v. Herpes Labialis).</td></tr>
</table>

Motivazioni e criteri applicativi

La terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale persegue essenzialmente quattro scopi:

- ridurre la durata delle lesioni mucocutanee;
- ridurre il dolore associato alle lesioni;
- prevenire le complicanze (encefalite, radicolite);
- ridurre lo *shedding* virale riducendo così la trasmissione.

L'aciclovir è il farmaco di riferimento per la terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale, il primo ad essere introdotto negli anni '80, con dimostrata superiorità sul placebo (1).

Valaciclovir e famciclovir sono farmaci più recenti, per i quali è dimostrata una efficacia pari all'aciclovir (2) in studi controllati comparativi con l'aciclovir stesso (mentre non esistono *trial* comparativi tra i due).

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

prima infezione:

- aciclovir: 400 mg x 3 / die per 7-10 gg;
- valaciclovir: 500 mg x 2 / die per 7-10 gg;
- famciclovir 250 mg x 3 / die per 7-10 gg;

recidive:

- aciclovir: 400 mg x 3 / die per 5 gg;
- valaciclovir: 500 mg x 2 / die per 3 gg (*);
- famciclovir 250 mg x 2 / die per 5 gg.

(*) Un recente studio ha dimostrato l'equivalenza dei trattamenti per 3 *vs* 5 gg (3).

In modo analogo, esistono *trial* che dimostrano l'efficacia di aciclovir *vs* placebo per la profilassi delle recidive dell'Herpes genitale, così come l'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con l'aciclovir (4). Gli scopi della profilassi dell'Herpes genitale sono:

- ridurre il numero delle recidive;
- ridurre la severità delle recidive;
- migliorare la salute psico-sociale del soggetto affetto;
- ridurre lo *shedding* virale asintomatico riducendo così la trasmissione (fino all'80% delle nuove infezioni erpetiche sono acquisite da fonte asintomatica).

Gli schemi raccomandati di profilassi sono (in genere per 9 mesi, ripetibile):

- aciclovir: 400 mg x 2 / die;
- valaciclovir: 500-1000 mg / die;
- famciclovir 250 mg x 2 / die.

Il vantaggio di famciclovir e valaciclovir rispetto ad aciclovir è nella posologia, con un minor numero di assunzioni giornaliere e/o giorni di trattamento.

Per quanto concerne la terapia della varicella, l'aciclovir è il farmaco di riferimento, il primo ad essere introdotto negli anni '80 (5). Non vi sono studi clinici controllati dell'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con aciclovir. Questi ultimi due farmaci non sono autorizzati per il trattamento della varicella.

Per la terapia dell'*Herpes zoster*, invece, l'aciclovir non è più generalmente considerato il farmaco di riferimento, sebbene l'efficacia rispetto al placebo rimanga confermata (5). Valaciclovir risulta infatti più efficace di aciclovir nell'accorciamento della durata del dolore associato alle lesioni cutanee e nella riduzione della neurite post-erpetica (6).
Famciclovir è equivalente ad aciclovir in termini di risoluzione delle lesioni cutanee e del dolore associato (7).
Valaciclovir e famciclovir sono stati comparati tra loro e giudicati equivalenti nel tempo di risoluzione del dolore e nella prevenzione della neuropatia posterpetica in uno studio controllato (8).
Brivudin è una analogo nucleosidico pirimidinico (a differenza di aciclovir che è un analogo nucleosidico purinico) registrato per la sola indicazione dell'infezione da *Herpes Zoster*.
Gli studi registrativi di Brivudin dimostrano una riduzione statisticamente significativa (da 17 a 13 ore rispetto all'aciclovir) del tempo di eruzione di nuove lesioni vescicolose da VZV (9). Il tempo di crostizzazione delle lesioni e di scomparsa del dolore associato alla fase acuta sono simili per brivudin e aciclovir. È, inoltre, suggerita la possibile riduzione dell'incidenza (ma non della durata) delle lesioni vescicolose. Uno studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della neurite post-erpetica (PHN) in soggetti trattati con brivudin *vs* aciclovir (10).
Gli schemi raccomandati di terapia sono:

- aciclovir: 800 mg x 5 / die;
- valaciclovir: 1000 mg x 3 / die;
- famciclovir 250 - 500 mg x 3 / die;
- brivudin 125 mg x 1 / die.

La gengivostomatite erpetica è la più comune manifestazione clinica dell'infezione primaria da HSV-1 in età pediatrica. Sebbene si tratti di una malattia autolimitantesi, essa ha un decorso di 10-14 giorni e determina difficoltà alla alimentazione e reidratazione che spesso conducono all'ospedalizzazione. In uno studio controllato in bambini di età compresa fra 1 e 6 anni il trattamento con aciclovir ha dimostrato più precoce scomparsa delle lesioni e dei sintomi, riduzione del tempo di viral shedding, basso tasso di ricorrenze, assenza di eventi avversi rispetto al placebo (11).

Bibliografia

1 Withley RJ, et al. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992;**327**:782 – 9.
2 Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999;28(Suppl1):S4–S13.
3 Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. Clin Infect Dis. 2002;**3**:958-62.
4 Mertz GJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenre, double-blind, placebo controlled *trial*. *Arch Intern Med* 1997;**157**:343–9.
5 Cohen JI, et al. Recent advances in varicella zoster virus infection: *Ann Intern Med* 1999; **130**:922–32
6 Beutner KR, et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:1546–53.
7 Degreef H. Famciclovir, a new oral anti-herpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994;**4**:241–6.
8 Tyring SK, et al. Randomised, controlled clinica *trial* on valaciclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000;**9**:863–9.
9 Wassilew SW, Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res*. 2003;**59**:49-56.
10 Wassilew SW, Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res*. 2003 ;**59**:57-60.
11 Amir J, et al. Treatment of HSV gengivostomatitis with acyclovir in children: a randomised double *trial* blind placebo controlled study. *BMJ* 1997; **314**:1800-3.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***ACICLOVIR ****		**J05AB01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ACICLIN	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28614055	FIDIA FARMACEUTICI SPA
ACICLIN	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28614081	FIDIA FARMACEUTICI SPA
ACICLIN	" 800 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE " 35 BUSTINE	28614131	FIDIA FARMACEUTICI SPA
ACICLIN	" 8 % SOSPENSIONE ORALE " FLACONE DA 100 ML	28614129	FIDIA FARMACEUTICI SPA
ACICLOVIR	25 CPR 400 MG	32927030	ALLEN S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG" BLISTER 35 COMPRESSE 800 MG USO ORALE	28467064	DOROM S.R.L.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33482047	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
ACICLOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	33731035	GNR SPA
ACICLOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML SOSPENSIONE ORALE	33429022	PLIVA PHARMA S.P.A.
ACICLOVIR	35 CPR 800 MG	32927055	ALLEN S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33410046	ALTERNA FARMACEUTICI S.R.L.
ACICLOVIR	1 FLAC SOSP ORALE 100 ML	32927067	ALLEN S.P.A.
ACICLOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" 1 FLACONE 100 ML	32307035	EG S.P.A.
ACICLOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE	34738056	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33551072	DOC GENERICI SRL
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33731050	GNR SPA
ACICLOVIR	"8 G/ML SOSPENSIONE ORALE"1 FLACONE 100 ML	28920027	BENEDETTI S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34904033	HEXAL S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	32307086	EG S.P.A.
ACICLOVIR	1 FLAC. SCIROPPO 100 ML 8%	28467049	DOROM S.R.L.
ACICLOVIR	25 COMPRESSE 400 MG	28467037	DOROM S.R.L.
ACICLOVIR	25 COMPRESSE 400 MG	33551021	DOC GENERICI SRL
ACICLOVIR	FLACONE 100 ML SOSPENSIONE ORALE 8%	33551060	DOC GENERICI SRL
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34738043	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	33731011	GNR SPA
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33429046	PLIVA PHARMA S.P.A.
ACICLOVIR	" 800 MG COMPRESSE " 35 COMPRESSE	33065073	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
ACICLOVIR	"200 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	33065010	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.

ACICLOVIR	"200 MG COMPRESSE" BLISTER 25 COMPRESSE	32307011	EG S.P.A.
ACICLOVIR	"200" ASTUCCIO 25 COMPRESSE USO ORALE 200 MG	33410010	ALTERNA FARMACEUTICI S.R.L.
ACICLOVIR	"250 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO"3 FLACONCINI	28920015	BENEDETTI S.P.A.
ACICLOVIR	"250 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"1 FIALA IV	32307062	EG S.P.A.
ACICLOVIR	"8 % SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML	33066046	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	32809028	RATIOPHARM GMBH
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	34738031	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	34904021	HEXAL S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" BLISTER 25 COMPRESSE	32307023	EG S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE"25 COMPRESSE	28920039	BENEDETTI S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	34904045	HEXAL S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML	33482023	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
ACICLOVIR	"400"ASTUCCIO 25 COMPRESSE USO ORALE 400 MG	33410022	ALTERNA FARMACEUTICI S.R.L.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	33066022	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
ACICLOVIR IDI	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE DIVISIBILI	31117068	IDI FARMACEUTICI S.R.L.
ACICLOVIR IDI	"800 MG/10 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	31117056	IDI FARMACEUTICI S.R.L.
ACICLOVIR RECORDATI	"250 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE"5 FIALE IV	33672027	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
ACICLOVIR TS	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	35005014	FARMACEUTICI T.S. S.R.L.
ACY	"400MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28231013	FARMACEUTICI ECOBI SAS
ACYVIR	"200 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	26121044	GLAXO ALLEN S.P.A
ACYVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	26121069	GLAXO ALLEN S.P.A.
ACYVIR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE"FLACONE 100 ML	26121083	GLAXO ALLEN S.P.A.
ACYVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	26121107	GLAXO ALLEN S.P.A.
ALOVIR	25 COMPRESSE 400 MG	28402016	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
ALOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28402055	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
AMODIVYR	"8 % SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML	33471020	COPERNICO S.R.L.
AMODIVYR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33471018	COPERNICO S.R.L.
AVIRASE	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	27194063	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
AVIRASE	25 COMPRESSE 400 MG	27194048	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA

AVIX	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28619031	I.BIR.N -ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
AVYCLOR	FLACONE 100 ML SOSPENSIONE ORALE 8%	28516108	FARMA UNO S.R.L.
AVYCLOR	" 800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28516110	FARMA UNO S.R.L.
AVYCLOR	"800" ASTUCCIO 25 COMPRESSE DIVISIBILI 800 MG	28516096	FARMA UNO S.R.L.
AVYCLOR	25 COMPRESSE 200 MG	28516060	FARMA UNO S.R.L.
AVYCLOR	25 COMPRESSE400 MG	28516072	FARMA UNO S.R.L.
AVYPLUS	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	31846049	EPIFARMA S.R.L
AVYPLUS	1 FLAC. SOSPENSIONE OS 8% 100 ML	31846025	EPIFARMA S.R.L
CITIVIR	"400 MG COMPRESSE"25 COMPRESSE	28528026	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CITIVIR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE"1 FLACONE 100 ML	28528038	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CITIVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28528077	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CYCLOVIRAN	"200 MG COMPRESSE"25 COMPRESSE	25299052	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
CYCLOVIRAN	"400 MG COMPRESSE"25 COMPRESSE	25299076	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
CYCLOVIRAN	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE"FLACONE 100 ML	25299088	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
CYCLOVIRAN	"800 MG COMPRESSE"35 COMPRESSE	25299126	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
DRAVYR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE"FLACONE 100 ML	28242079	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
DRAVYR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28242093	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
DRAVYR	25 COMPRESSE 200 MG	28242016	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
DRAVYR	25 COMPRESSE 400 MG	28242028	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
EFRIVIRAL	"400MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	27534054	AESCULAPIUS FARMACEUTICI SRL
EFRIVIRAL	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	27534128	AESCULAPIUS FARMACEUTICI SRL
EFRIVIRAL	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100ML	27534116	AESCULAPIUS FARMACEUTICI SRL
EFRIVIRAL	"200MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	27534015	AESCULAPIUS FARMACEUTICI SRL
ESAVIR	25 COMPRESSE 400 MG	28338022	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.

ESAVIR	SOSPENSIONE 100 ML 8%	28338059	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
ESAVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28338046	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
FUVIRON	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34455016	PROGE FARM S.R.L.
ILIACLOR	"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE	34739058	DEPO-FARMA S.R.L.
ILIACLOR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34739045	DEPO-FARMA S.R.L.
IMMUNOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34891034	P.R.C. SRL
IPAVIRAN	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	31836036	NCSN FARMACEUTICI S.R.L.
IPSOVIR	"800 MG COMPRESSE" TUBO 35 COMPRESSE USO ORALE	33868011	IPSO PHARMA S.R.L.
IPSOVIR	"8%" SOSPENSIONE ORALE" 1 FLACONE DA 100 ML	33868023	IPSO PHARMA S.R.L.
NECLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34604013	NEW RESEARCH S.R.L.
NEVIRAN	"8 G/100 ML SOSPENSIONE"FLACONE 100 ML	28425039	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
NEVIRAN	"800 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28425066	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
NEVIRAN	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28425078	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
REXAN	"400MG/5ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100ML	28468080	ISTITUTO CHIMICO INTERNAZIONALE DR.GIUSEPPE RENDE S.R.L.
REXAN	"800MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28468092	ISTITUTO CHIMICO INTERNAZIONALE DR.GIUSEPPE RENDE S.R.L.
REXAN	"400MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28468054	ISTITUTO CHIMICO INTERNAZIONALE DR.GIUSEPPE RENDE S.R.L.
RIDUVIR	25 COMPRESSE 400 MG	29072030	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
SANAVIR	"250 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 3 FLACONI	33209014	BIOLOGICI ITALIA LABORATORIES S.R.L.
VORACLOR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33943010	LA.FA.RE. S.R.L.
ZOVIRAX	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	25298124	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZOVIRAX	"200 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	25298050	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZOVIRAX	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	25298074	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

ZOVIRAX	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE"FLACONE 100 ML	25298086	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ACICLOVIR ALLEN	25 CPR 400 MG	032927030	ALLEN SpA
ACICLOVIR ALLEN	35 CPR 800 MG	032927055	ALLEN SpA
ACICLOVIR ALLEN	1 FLAC SOSP ORALE 100 ML	032927067	ALLEN SpA
ACICLOVIR RATIO.	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	033063025	RATIOPHARM ITALIA Srl
AVYSAL	"800 MG" ASTUCCIO 25 COMPRESSE DIVISIBILI 800 MG USO ORALE	031117043	SELVI LABORAT.BIOTERAPICO SpA
CITIVIR	25 COMPRESSE 800 MG	028528065	C.T. LAB.FARMACEUTICO Srl
CYCLOVIRAN	IV 3 FLACONCINI LIOF 250 MG	025299013	SIGMATAU SpA
ILIACLOR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	034739033	DEPO FARMA Srl
IPAVIRAN 800	"800" 25 COMPRESSE PER USO ORALE 800 MG	031836024	NCSN FARMACEUTICI Srl
ZOVIRAX	3 FIALE IV 250 MG	025298011	GLAXOSMITHKLINE SpA

PRINCIPIO ATTIVO ***BRIVUDIN **** **J05AB**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BRIVIRAC	7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DA 125 MG	35720010	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
ZECOVIR	7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DA 125 MG	35722014	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO ***FAMCICLOVIR **** **J05AB09**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FAMVIR	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE	29172018	NOVARTIS FARMA S.P.A.
FAMVIR	"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE	29172057	NOVARTIS FARMA S.P.A.
ZIRAVIR	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE	029173010	LPB IST.FARMACEUTICO SpA
ZIRAVIR	"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE	029173059	LPB IST.FARMACEUTICO SpA

PRINCIPIO ATTIVO ***VALACICLOVIR*** **J05AB11**

FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
TALAVIR	"1G COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE	29498021	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
TALAVIR	"500MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 42 COMPRESSE	29498019	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
ZELITREX	"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 42 COMPRESSE	29503012	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ZELITREX	"1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE	29503024	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

NOTA 85

Farmaci per Alzheimer (inibitori dell'acetil-colinesterasi): - donepezil - galantamina - rivastigmina	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve e moderato.* Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE. Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato. La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia: • a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico; • a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico; • ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

Motivazioni e criteri applicativi
La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari :
- a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;
- a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la decisione sulla eventuale prosecuzione del trattamento oltre i tre mesi dovrà essere basata sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite il MMSE e l'esame clinico; l'andamento clinico nei primi mesi di terapia è fortemente indicativo dell'andamento a più lungo termine; nell'ambito del progetto Cronos il 55% dei pazienti rispondenti a 3 mesi (intesi come coloro che hanno avuto una variazione del MMSE di almeno 2 punti) mantengono poi la risposta a 9 mesi, mentre solo il 6% dei pazienti non rispondenti a 3 mesi presenta successivamente una risposta a 9 mesi;
- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

In aggiunta a ciò è opportuno ricordare che il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

Le Unità di Valutazione Alzheimer dovranno garantire :
- la capacità di valutare il paziente con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- la capacità di mantenere un contatto ed una interazione costante con il medico di Medicina Generale in modo da assicurare la continuità dell'assistenza sanitaria al paziente.

Criteri NINCDS-ADRDA per la diagnosi di probabile demenza di Alzheimer

a) Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:
   - demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE) e confermata dalla somministrazione di test neuropsicologici;
   - deficit in due o più funzioni cognitive;
   - progressivo deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva;
   - nessun disturbo della coscienza;
   - comparsa tra i 40 e i 90 anni;
   - assenza di altre patologie del SNC o malattie sistemiche che possano causare demenza.

b) Criteri a supporto della diagnosi:
   - progressivo deterioramento di specifiche funzioni cognitive quali linguaggio (afasia), capacità motoria (aprassia) e percezione (agnosia);
   - riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane;
   - storia familiare di disturbi simili;
   - eventuale quadro di *neuroimaging* (ad es. atrofia cerebrale).

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***DONEPEZIL***		**N07AA05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ARICEPT	28 COMPRESSE FILM RIVESTITE 10 MG	33254020	PFIZER ITALIA S.R.L.
ARICEPT	28 COMPRESSE FILM RIVESTITE 5 MG	33254018	PFIZER ITALIA S.R.L.
MEMAC	28 COMPRESSE FILM RIVESTITE 10 MG	33255023	BRACCO S.P.A.
MEMAC	28 COMPRESSE FILM RIVESTITE 5 MG	33255011	BRACCO S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***GALANTAMINA***		**N06DA04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
REMINYL	56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 8MG IN BLISTER (PVC-PE-PVDC/ALU)	34752030	JANSSEN CILAG S.P.A.
REMINYL	14 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 4MG IN BLISTER (PVC-PE-PVDC/ALU)	34752016	JANSSEN CILAG S.P.A.
REMINYL	56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 12MG IN BLISTER (PVC-PE-PVDC/ALU)	34752042	JANSSEN CILAG S.P.A.
REMINYL	56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 4 MG IN BLISTER (PVC-PE-PVDC/ALU)	34752081	JANSSEN CILAG S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***RIVASTIGMINA***		**N07AA06**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
EXELON	56 CAPSULE RIGIDE 6 MG	34078117	NOVARTIS EUROPHARM LTD
EXELON	56 CAPSULE RIGIDE 4,5 MG	34078081	NOVARTIS EUROPHARM LTD
EXELON	56 CAPSULE RIGIDE 1,5 MG	34078028	NOVARTIS EUROPHARM LTD
EXELON	56 CAPSULE RIGIDE 3 MG	34078055	NOVARTIS EUROPHARM LTD
PROMETAX	1,5 MG 56 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER USO ORALE	34318028	NOVARTIS EUROPHARM LTD
PROMETAX	3 MG 56 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER USO ORALE	34318055	NOVARTIS EUROPHARM LTD
PROMETAX	4,5 MG 56 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER USO ORALE	34318081	NOVARTIS EUROPHARM LTD
PROMETAX	6 MG 56 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER USO ORALE	34318117	NOVARTIS EUROPHARM LTD

NOTA 87

Antispastici urinari: - ossibutinina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:* - pazienti affetti da incontinenza urinaria, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale (es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla). La prescrizione dell'ossibutinina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

In condizioni normali, la minzione ha inizio per contrazione del muscolo detrusore della vescica, mediata dall'innervazione colinergica, cui segue un rilasciamento dello sfintere urinario. In caso di instabilità del detrusore, contrazioni involontarie della vescica causano pollachiuria, bisogno impellente di urinare e incontinenza.

L'ossibutinina è un farmaco anticolinergico utilizzato nel trattamento della vescica iperattiva. L'ossibutinina determina un rilasciamento della muscolatura liscia vescicale, sia per la sua attività antimuscarinica sia per un effetto diretto sulla muscolatura liscia.

Molti studi clinici hanno dimostrato la reale efficacia dell'ossibutinina nel controllo della iperattività detrusoriale, inclusa l'iperreflessia. Il farmaco, riducendo efficacemente la frequenza della minzione, diminuisce il numero degli episodi di incontinenza e incrementa la capacità della vescica. Thuroff, et al. (1) hanno raccolto 15 studi clinici controllati e randomizzati su un totale di 476 pazienti trattati con ossibutinina. La riduzione media dell'incontinenza urinaria osservata in tali soggetti è stata circa il 52% e la riduzione media relativa alla frequenza della minzione nelle 24 ore è stata circa il 33%. In tale studio la compliance dei pazienti è stata del 97% e la comparsa di effetti collaterali (prevalentemente secchezza delle fauci) è stata osservata solo dell'8% (2). L'efficacia dell'ossibutinina è stata dimostrata anche per somministrazione intravescicale (3).

Bibliografia

1. Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;**16** Suppl 1:S48.
2. Amarenco G, Marquis P, McCarthy C, et al. Qualité de vie des femmes souffrant d'impériosité mictionelle avec ou sans fuites: étude prospective aprés traitement par oxybutinine (1701 cas). *Presse Medicale* 1998;**27**:5.
3. Palmer LS, ZeboJd K, FirEt CF, et al. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997;**157**:638.

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	***OXIBUTININA***		***G04BD04***
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
OSSIBUTININA CLORIDRATO MERCK GENERICS	BLISTER 30 COMPRESSE 5 MG	34261115	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.

NOTA 88

Cortisonici per uso topico	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi dei centri specializzati, Universitari o delle Aziend Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, è limitata all seguente condizione:* - pazienti affetti da patologie gravi e croniche (ad es. psoriasi, dermatite atopica).

SPECIALITÀ MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	*ALCINONIDE*		**D07AD02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
HALCIDERM	POMATA 30 G 0,1%	23163025	ROTTAPHARM S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	*ALCLOMETASONE **		**D07AB10**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LEGEDERM	"0,1% CREMA" TUBO 20 G	25854011	SCHERING PLOUGH SPA
LEGEDERM	"0,1% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 20 G	25854136	SCHERING PLOUGH SPA
LEGEDERM	"0,1% UNGUENTO" TUBO 20 G	25854074	SCHERING PLOUGH SPA

PRINCIPIO ATTIVO	*BECLOMETASONE*		**D07AC15**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CLENIDERM	CREMA 30G 0,025%	22975039	CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
MENADERM	"SIMPLEX" LOZIONE 30 G 0,025%	20883144	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.
MENADERM	"SIMPLEX" CREMA 30 G 0,025%	20883120	A.MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	*BETAMETASONE*		**D07AC01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BETTAMOUSSE	CONTENIT. SOTTO PRESS. 100 G SCHIUMA CUTANEA 0,12%	34226011	MIPHARM S.P.A.
ECOVAL 70	POMATA 30 G 0,1%	20423137	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ECOVAL 70	UNGUENTO 30 G 0,1%	20423048	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
ECOVAL 70	LOZIONE 30 G 0,1%	20423087	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	*BUDESONIDE*		**D07AC09**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
BIDIEN	"0,025% CREMA" TUBO 30 G	26297010	IDI FARMACEUTICI S.R.L.

BIDIEN	"0,025% SOLUZIONE CUTANEA"FLACONE 30 ML	26297034	IDI FARMACEUTICI S.R.L.
BIDIEN	"0,025% UNGUENTO"TUBO 30 G	26297022	IDI FARMACEUTICI S.R.L.
PREFERID	"0,025% CREMA" TUBO 30 G	27779026	YAMANOUCHI EUROPE B.V.

PRINCIPIO ATTIVO	***CLOBETASOLO***		**D07AD01**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CLOBESOL	"0,5 MG/G UNGUENTO"TUBO 30 G	23639040	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
CLOBESOL	"0,5 MG/G CREMA"TUBO 30 G	23639026	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
EUMOVATE	"0,5 MG/G CREMA" TUBO 30 G	24603019	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***DESAMETASONE***		**D07AB19**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
DERMADEX	CREMA DERMATOLOGICA 30 G	22500019	TEOFARMA S.R.L.
SOLDESAM	"0,2% UNGUENTO" TUBO 30 G	19499060	LABORATORIO FARMACOLOGICO MILANESE S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***DESONIDE***		**D07AB08**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
RETICUS	"0,05% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 30 G	22668040	EURODERM R.D.C. S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***DESOSSIMETASONE***		**D07AC03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FLUBASON	15 BUSTINE MONODOSE EMULSIONE 2 G	22864021	AVENTIS PHARMA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***DIFLORASONE***		**D07AC10**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
DERMAFLOR	CREMA 30 G	25944012	NCSN FARMACEUTICI S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***DIFLUCORTOLONE ****		**D07AC06**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
CORTICAL	CREMA 0,2% 30 G	28318018	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
CORTICAL	POMATA 0,3% 20 G	28318020	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
DERVIN	"0,3% CREMA" TUBO 30G	28270066	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
NERISONA	"0,1% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 30 ML	23722123	SCHERING SPA
NERISONA	"0,3 % CREMA IDROFOBA"TUBO 20 G	23722135	SCHERING SPA
NERISONA	"0,3% UNGUENTO"TUBO 20 G	23722147	SCHERING SPA
TEMETEX	"0,3% POMATA" TUBO 20G	23682115	ROCHE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***FLUMETASONE***		**D07AB03**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LOCORTEN	LOZIONE 30 ML 0,02%	20613030	NOVARTIS FARMA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***FLUOCINOLONE ****		**D07AC04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ESACINONE	POMATA 30 G	21797030	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
FLUOVITEF	"0,025% CREMA" TUBO 30 G	21822010	TEOFARMA S.R.L.
ULTRADERM	POMATA 60 G 0,025%	22605036	FARMACEUTICI ECOBI SAS

PRINCIPIO ATTIVO	***FLUOCINONIDE***		**D07AC08**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
TOPSYN	"15 MG/30 G LIQUIDO DERMATOLOGICO" FLACONE 30 ML	22556068	TEOFARMA S.R.L.

PRINCIPIO ATTIVO	***FLUOCORTIN***		**D07AB04**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
VASPIT	"0,75 % CREMA" 1 TUBO DA 30 G	24490043	SCHERING SPA
VASPIT	"0,75% CREMA IDROFOBA" 1 TUBO DA 30 G	24490056	SCHERING SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***FLUOCORTOLONE***		**D07AC05**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ULTRALAN	"0,25%+ 0,25% EMULSIONE CUTANEA"FLACONE 30 ML	20910131	SCHERING SPA
ULTRALAN	"0,25%+ 0,25% UNGUENTO"TUBO 30 G	20910105	SCHERING SPA
ULTRALAN	"0,25%+ 0,25% CREMA"TUBO 30 G	20910067	SCHERING SPA
ULTRALAN	"0,25%+ 0,25% CREMA IDROFOBA"TUBO 30 G	20910028	SCHERING SPA

PRINCIPIO ATTIVO	***FLUTICASONE***		**D07AC17**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
FLIXODERM	"0,05% CREMA"TUBO 30 G	29014014	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
FLIXODERM	"0,005% UNGUENTO" TUBO DA 30 G	29014038	GLAXOSMITHKLINE S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	***IDROCORTISONE***		**D07AB02**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
LOCOIDON	"0,1 % CREMA" TUBO 30 G	23325020	YAMANOUCHI PHARMA S.P.A
LOCOIDON	"0,1% CREMA" TUBO 30 G	23325057	YAMANOUCHI PHARMA S.P.A
LOCOIDON	"0,1% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 30 ML	23325044	YAMANOUCHI PHARMA S.P.A
LOCOIDON	"0,1% UNGUENTO" TUBO 30 G	23325018	YAMANOUCHI PHARMA S.P.A

PRINCIPIO ATTIVO	***METILPREDNISOLONE ****		**D07AC14**
FARMACO	***CONFEZIONE***	***AIC***	***DITTA***
ADVANTAN	1 TUBO 20 G EMULSIONE	28159059	SCHERING SPA
ADVANTAN	UNGUENTO 20 G 0,1%	28159034	SCHERING SPA
ADVANTAN	"0,1% CREMA" 1 TUBO DA 20 G	28159010	SCHERING SPA

ADVANTAN	SOLUZ DERMATOLOGICA 0,1% FLAC 20 ML	28159046	SCHERING SPA
ADVANTAN	POMATA 20 G 0,1%	28159022	SCHERING SPA
AVANCORT	"0,1% CREMA" 1 TUBO DA 20 G	28649046	POLIFARMA SPA
AVANCORT	POMATA 20 G	28649059	POLIFARMA SPA
AVANCORT	UNGUENTO 20 G	28649061	POLIFARMA SPA

PRINCIPIO ATTIVO **MOMETASONE** **D07AC13**

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ALTOSONE	"0,1% CREMA" TUBO 30 G	27783012	ESSEX ITALIA S.P.A.
ALTOSONE	"0,1% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 30 G	27783036	ESSEX ITALIA S.P.A.
ALTOSONE	"0,1% UNGUENTO" TUBO 30 G	27783024	ESSEX ITALIA S.P.A.
ELOCON	"0,1% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 30 G	27341039	SCHERING PLOUGH SPA
ELOCON	"0,1% UNGUENTO" TUBO 30 G	27341027	SCHERING PLOUGH SPA
ELOCON	"0,1% CREMA" TUBO 30 G	27341015	SCHERING PLOUGH SPA

PRINCIPIO ATTIVO **PREDNICARBATO *** **D07AC18**

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
DERMATOP	CREMA TUBO 30 G.	29157017	AVENTIS PHARMA S.P.A.
DERMATOP	POMATA 30 G.	29157029	AVENTIS PHARMA S.P.A.
DERMATOP	UNGUENTO 30 G.	29157031	AVENTIS PHARMA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO **TRIAMCINOLONE** **D07AB09**

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
LEDERCORT	"A/10" POMATA G 20	13973060	WYETH LEDERLE S.P.A.
LEDERCORT	"A/10" CREMA G 20	13973058	WYETH LEDERLE S.P.A.

NOTA 89

Antistaminici	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alla seguente condizione:* - pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica) per trattamenti prolungati (superiori ai 60 giorni).

Motivazioni e criteri applicativi:
Le malattie allergiche costituiscono un serio problema sanitario sia per il costante e continuo incremento epidemiologico in Italia (i dati ISTAT si attestano attualmente sul 20% dell'intera popolazione) (1), sia per i risvolti farmaco-economici: i costi per il trattamento e le assenze lavorative e scolastiche (2, 3). Le forme perenni alterano significativamente la qualità di vita, addirittura tanto quanto l'asma lieve o moderata (4).
La rinite e la rinocongiuntivite allergica rappresentano il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale e spesso le due patologie sono associate. Un non adeguato trattamento delle vie aeree superiori comporta un insuccesso terapeutico nel paziente asmatico (5-7). Per questi motivi la rinite allergica deve essere considerata una patologia importante sia per le sue caratteristiche di cronicità sia per il fatto di essere un fattore aggravante l'asma. A tale proposito deve essere sottolineato lo stretto legame esistente tra la rinite allergica e la patologia asmatica: questo nesso è talmente cruciale che l'OMS ha stilato un documento che valuta appunto l'impatto della rinite allergica sull'asma (ARIA Document "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma") (8). Da tale documento emerge il concetto che la rinite allergica è caratterizzata da un processo infiammatorio strettamente dipendente dall'esposizione all'allergene causale, anche in assenza di sintomi. Si evince inoltre che un trattamento ottimale della rinite allergica può prevenire l'insorgenza di asma o migliorare l'asma coesistente (9). Il documento ARIA ha anche rivisitato la classificazione e i protocolli terapeutici della rinite allergica. La nuova classificazione è basata sulla durata dei sintomi e prevede due forme: intermittente e persistente. La seconda è caratterizzata dalla presenza di sintomi rinitici per più di quattro giorni alla settimana e per più di quattro settimane consecutive. A seconda dell'impatto sulle attività del soggetto, del senso di fastidio e delle ripercussioni sul sonno, la rinocongiuntivite allergica è riclassificata in base all'intensità dei sintomi in lieve e moderata grave. Il trattamento pertanto deve essere differenziato a seconda della forma e della gravità. Tale trattamento deve essere indirizzato verso obiettivi prioritari: l'antagonismo degli effetti indotti dai mediatori sugli organi bersaglio e la riduzione dell'accumulo delle cellule infiammatorie attivate (12, 13). In questa ottica, l'instamina costituisce il più importante mediatore patogenetico (14).
Gli antistaminici sono farmaci che esplicano il loro ruolo con differenti meccanismi tra i quali il principale è il blocco del recettore H1 per l'instamina. I farmaci di seconda generazione possiedono proprietà farmacologiche aggiunte che differiscono tra le diverse molecole (15- 20). In vitro sono in grado di bloccare il rilascio di mediatori da basofili e mastociti (21-26). Possono avere anche un effetto antinfiammatorio.
Gli antistaminici di seconda generazione si sono dimostrati più efficaci e accompagnati da minori effetti collaterali di sedazione rispetto a quelli di prima generazione, nonché da migliore *compliance* (monosomministrazione) (28- 32).
Nell'orticaria acuta e cronica sono efficaci sintomatici. Sono in grado di ridurre il numero, la dimensione e la durata delle lesioni cutanee negli episodi di orticaria (33-36). Nell'orticaria cronica si ottengono risultati migliori nella somministrazione continua rispetto a quella intermittente al bisogno (36). Nei casi di orticaria vasculitica la risposta agli antistaminici non è ottimale (31). Nella dermatite atopica non hanno effetto sul decorso della malattia (38, 39).
Le attuali evidenze non supportano l'uso di antistaminici nella terapia dell'asma (Gina 2001) (40). Gli antistaminici non sono indicati nel raffreddore comune sia in monoterapia sia associati a decongestionanti (Cochrane 2003) (41).

Bibliografia

1. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordino S, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111**:1232-8
2. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. J. *Allergy Clin Immunol* 2003; **111**:s520-9
3. Nasch DB, Sullivan SD, Mackowiak J Optimising quality of care and cost effectiveness in trating allergic thinitisi in a managed case setting. *Am J Manag Care* 2000; **6**:3-15
4. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic thinitis *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S1.
5. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;**111**:1171-83.
6. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003;**58**:1235-43
7. Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90 (S3):7-12
8. Bousquet J, Van Cauwenberg P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and ist impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108 (S5): 147-334.
9. BousquetJ, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;**58**:691-706.
10. Ciprandi G, Buscagli S, Pesce GP, et al. Minimal persistent infiammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitic patients with allergy due to mites. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995;**96**:971-9.
11. Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, Ciprandi G. Minimal persistent infiammation is present also in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105**:54-7.

12. Bousquet J, Van Cauwenberg P. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003;**58**:192-7.
13. Howarth PH ABC of allergies: pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *BMJ* 1998;**316**:758-61.
14. Simons FE, Simons KJ Clinical pharmacology of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002;**17**:141-178.
15. Bousquet J, Campbell A, Michel F. Antiallergic activities of antiistamines. In: Church M, Rihouz J, editors. Therapeutic index of antihistamines, Lewiston NY. Hogrefe et Huber; 1992;57-95.
16. Campbell A, Michel FB, Bremard-Oury C, et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996;**1**:15-9.
17. Crampette L, Mainprice B, Bloom M, Bousquette J, Campbell AM. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by terfenadine: *Allergy* 1996;**51**:346-9.
18. Abdelaziz M, Devalia J, Khair O, et al. Effect of fexofenadine on eosinophil induced changes in ephitelial permeabilità and cytochine release from nasal ephitelial cells of petients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**101**:410-20.
19. Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, et al. Terfenadine and fexofenadien reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy asthma Immunol* 1998;**81**:601-7.
20. Raptopoulou- Gigi M, Ilonidis G, Orphanou-Koumerkeridou H, et al. The effect of loratadine on activated cells of the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *J Invest Allergol clin Immunol* 1993;**3**: 192-7.
21. Temple DM, McCluskey M. Loratadine, an antihistamine, blocks antigen-and ionophore-induced leukotriene release from human lung in vitro. *Prostaglandins* 1988;**35**:549-54.
22. Campbell AM, Chanez P, Marty-Ane C, et al. Modulation of eicosanoid and histamine release from human dispersed lung cells by terfenadine. *Allergy* 1993;**48**:125-9.
23. Faraj BA, Jackson RT. Effect of astemizole on antigen-mediated histamine release from the blood of patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1992;**47**:630-4.
24. Genovese A, PatellaV, De-Crescenzo G, et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc ipsilon RI+cells. *Clin Exp Allergy* 1997;27: 559-67.
25. Foreman J, Rihoux J. The antiallergic activity of H histamine receptor antagonistis in relation to their action on cell calcium. In: Church M, Rihoux J editors. Therapeutic index of antihistamines, Lewiston NY. Hogrefe et Huber; 1992;32-46.
26. Ciprandi G. Passalacqua G, canonica GW. Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possibile rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 1999;**3**:49-53.
27. Leurs R, Church MK, Tagliatela M. H1 antihistamines: inverse agonisms, antinflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;**32**:489-98.
28. Triggiani M, Gentile M, Secondo A, et al. Histamine induced exocytosis and IL6 production from human lung macrophages through interaction with H1 receptors. *J Immunol* 2001;**166**:4083-91.
29. Simon FE, Simon KJ. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994;**330**: 1633-70.
30. Simon FE, Simon Kj. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999;**36**:329-52.
31. Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:S42-52.
32. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999; 57 (1): 31-47.
33. Greaves MW.Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;**332**:1767-72.
34. Simon FE, Silver NA, Gu X, et al. Skin concentrations of antiH1 receptor antagonistis. *J* Allergy Clin Immunol 2001;**107**:526-30.
35. Finn AF, Kaplan AP, Fretwell R, et al. A double-blind placebo controlled *trial* of fexofenadine HCL in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**104**:1071-8.
36. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996;**30**:1075-9.
37. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria ed angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002;**17**: 249-86.
38. Klein PA, Clark RAF. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;**135**:1522-5.
39. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993;**70**:127-33.
40. Global Strategy for Asthma Management and Prevention – updated April, 2002. NIH Publication No.02 – 3659, 2002.
41. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, et al. Antihistamines for the common cold. Cochrane Review. In: Cochrane Library . Issue 3. Oxford:Update Software, 2003.

SPECIALITÀ MEDICINALI

L'elenco è inserito nell'Allegato 4 al presente Decreto.

ALLEGATO 4

ANTISTAMINICI

PRINCIPIO ATTIVO *ACRIVASTINA* **CODICE ATC** R06AX18

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
SEMPREX	"8 MG CAPSULE RIGIDE" 42 CAPSULE	27324019	THE WELLCOME FOUNDATION LTD	€ 5,33

PRINCIPIO ATTIVO *CETIRIZINA* **CODICE ATC** R06AE07

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
FORMISTIN	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE" 20 COMPRESSE	27329010	ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA SPA	€ 9,95
FORMISTIN	"10 MG/ML GOCCE ORALI, SOLUZIONE"FLACONE 20 ML	27329022	ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA SPA	€ 12,92
VIRLIX	"10MG/1 ML GOCCE ORALI SOLUZIONE" 1 FLACONE DA 20 ML	27811025	MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A.	€ 12,92
VIRLIX	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"20 COMPRESSE	27811037	MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A.	€ 9,95
ZIRTEC	"10 MG/ML GOCCE ORALI, SOLUZIONE"FLACONE 20 ML	26894028	UCB PHARMA S.P.A.	€ 12,92
ZIRTEC	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"20 COMPRESSE	26894016	UCB PHARMA S.P.A.	€ 9,95

PRINCIPIO ATTIVO *DESLORATADINA* **CODICE ATC** R06AX

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
AERIUS	5 MG 20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM USO ORALE	35201096	SCHERING-PLOUGH EUROPE	€ 10,03

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
ALLEX	5 MG 20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM USO ORALE	35202098	SCHERING-PLOUGH EUROPE	€ 10,03
AZOMYR	5 MG 20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM USO ORALE	35203090	SCHERING-PLOUGH EUROPE	€ 10,03
NEOCLARITYN	5 MG 20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM USO ORALE	35204092	SCHERING-PLOUGH EUROPE	€ 10,03
OPULIS	5 MG 20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM USO ORALE	35205095	SCHERING-PLOUGH EUROPE	€ 10,03

PRINCIPIO ATTIVO *EBASTINA* *CODICE ATC* R06AX22

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
CLEVER	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	29353012	CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.	€ 15,78
KESTINE	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE	34930014	ALMIRALL S.P.A.	€ 15,78

PRINCIPIO ATTIVO *FEXOFENADINA* *CODICE ATC* R06AX26

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
TELFAST	"120" 20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 120 MG	33303049	GRUPPO LEPETIT SPA	€ 8,69
TELFAST	"180" 20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 180 MG	33303037	GRUPPO LEPETIT SPA	€ 11,72

PRINCIPIO ATTIVO *KETOTIFENE* *CODICE ATC* R06AX17

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
ALLEAL	1 FLAC. SCIROPPO 200 ML	26241024	PIERRE FABRE PHARMA S.R.L.	€ 7,06

ALLEAL	BLISTER 15 COMPRESSE RIL PROL 2 MG USO ORALE	26241036	PIERRE FABRE PHARMA S.R.L.	€ 5,24
ALLERKET	"2 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 15 COMPRESSE	33801034	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.	€ 4,54
CHETOFEN	" 2 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 15 COMPRESSE	33831037	PULITZER ITALIANA S.R.L.	€ 4,54
CHETOFEN	"1 MG/5 ML SCIROPPO CON ZUCCHERO" FLACONE 200 ML	33831013	PULITZER ITALIANA S.R.L.	€ 6,73
CHETOTIFENE	"2 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 15 COMPRESSE	33799038	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.	€ 4,54
SOSEFEN	" 1 MG COMPRESSE SOLUBILI" 40 COMPRESSE	35240023	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI	€ 5,98
SOSEFEN	" 2MG/ML GOCCE ORALI, SOLUZIONE" FLACONE 20 ML	35240011	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI	€ 7,04
STAMIFEN	"1 MG COMPRESSE SOLUBILI" 40 COMPRESSE	35241025	FINMEDICAL S.R.L.	€ 5,98
STAMIFEN	"2MG/ML GOCCE ORALI, SOLUZIONE" FLACONE 20 ML	35241013	FINMEDICAL S.R.L.	€ 7,04
ZADITEN	"0,2MG/ML SCIROPPO" 1 FLACONE DA 200ML CON CUCCHIAIO DOSATORE	24574030	NOVARTIS FARMA S.P.A.	€ 7,06
ZADITEN	"2MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 15 COMPRESSE	24574042	NOVARTIS FARMA S.P.A.	€ 5,81

PRINCIPIO ATTIVO *LEVOCETIRIZINA DICLORIDRATO* ***CODICE ATC*** R06AE07

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*	*PREZZO*
XYZAL	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 5 MG	35666080	UCB PHARMA S.P.A.	€ 9,95

XYZAL	21 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 5 MG	35666092	UCB PHARMA S.P.A.	€ 9,95

PRINCIPIO ATTIVO *LORATADINA* — *CODICE ATC* R06AX13

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*	*PREZZO*
ALORIN	"0,1% SCIROPPO" FLACONE 100 ML	34031029	ESSEX ITALIA S.P.A.	€ 5,90
ALORIN	"10 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	34031017	ESSEX ITALIA S.P.A.	€ 9,75
CLARITYN	"10 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	27075011	SCHERING PLOUGH SPA	€ 9,75
CLARITYN	"10 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 20 COMPRESSE	27075050	SCHERING PLOUGH SPA	€ 9,75
CLARITYN	"1 MG/10 ML SCIROPPO" FLACONE 100 ML	27075023	SCHERING PLOUGH SPA	€ 5,90
FRISTAMIN	"10 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	27076013	F.I.R.M.A. SPA	€ 9,75
FRISTAMIN	"10 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 20 COMPRESSE EFFERVESCENTI	27076037	F.I.R.M.A. SPA	€ 9,75
FRISTAMIN	"1 MG/ML SCIROPPO" 1 FLACONE 100 ML	27076025	F.I.R.M.A. SPA	€ 5,90

PRINCIPIO ATTIVO *MIZOLASTANA* — *CODICE ATC* R06AX25

FARMACO	*CONFEZIONE*	*AIC*	*DITTA*	*PREZZO*
MIZOLLEN	20 COMPRESSE 10 MG TUBO SECURITAINER	32310144	SANOFI-SYNTHELABO S.P.A.	€ 8,69

PRINCIPIO ATTIVO	MIZOLASTINA	CODICE ATC R06AX25		
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
ASOLERGYL	20 COMPRESSE 10 MG IN TUBO SECURTAINER	32312148	INVERNI DELLA BEFFA SPA	€ 8,69
ASOLERGYL	20 COMPRESSE 10 MG IN BLISTER	32312098	INVERNI DELLA BEFFA SPA	€ 8,69
MIZOLLEN	20 COMPRESSE 10 MG BLISTER	32310094	SANOFI-SYNTHELABO S.P.A.	€ 8,69
ZOLISTAM	20 COMPRESSE 10 MG IN BLISTER	32311096	AZ. CHIM. RIUN. ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA	€ 8,69

PRINCIPIO ATTIVO	OXATOMIDE	CODICE ATC R06AE06		
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
TINSET	" 2,5% GOCCE ORALI, SOSPENSIONE" 1 FLACONE 30 ML	25293034	PRODOTTI FORMENTI S.R.L.	€ 5,24
TINSET	"30 MG COMPRESSE" BLISTER 30 COMPRESSE	25293010	PRODOTTI FORMENTI S.R.L.	€ 6,59

PRINCIPIO ATTIVO	PROMETAZINA	CODICE ATC R06AD02		
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
FARGANESSE	20 CONFETTI 25 MG	26964015	PHARMACIA ITALIA S.P.A.	€ 1,50
FARGANESSE	IM 5 FIALE 2 ML 50 MG	26964039	PHARMACIA ITALIA S.P.A.	€ 2,53

PRINCIPIO ATTIVO	TERFENADINA	CODICE ATC R06AX12		
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA	PREZZO
ALLERZIL	"60 MG COMPRESSE" BLISTER 30 COMPRESSE	27802014	BRUNO FARMACEUTICI S.P.A.	€ 5,77

04A10760

GIANFRANCO TATOZZI, *direttore* FRANCESCO NOCITA, *redattore*

(G403133/1) Roma, 2004 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO ANNO 2005 (salvo conguaglio) (*)
Ministero dell'Economia e delle Finanze - *Decreto 24 dicembre 2003* (G.U. *n. 36 del 13 febbraio 2004)*

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

			CANONE DI ABBONAMENTO	
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:			
	(di cui spese di spedizione € 219,04)	- annuale	€	**400,00**
	(di cui spese di spedizione € 109,52)	- semestrale	€	**220,00**
Tipo A1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:			
	(di cui spese di spedizione € 108,57)	- annuale	€	**285,00**
	(di cui spese di spedizione € 54,28)	- semestrale	€	**155,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:			
	(di cui spese di spedizione € 19,29)	- annuale	€	**68,00**
	(di cui spese di spedizione € 9,64)	- semestrale	€	**43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della CE:			
	(di cui spese di spedizione € 41,27)	- annuale	€	**168,00**
	(di cui spese di spedizione € 20,63)	- semestrale	€	**91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:			
	(di cui spese di spedizione € 15,31)	- annuale	€	**65,00**
	(di cui spese di spedizione € 7,65)	- semestrale	€	**40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:			
	(di cui spese di spedizione € 50,02)	- annuale	€	**167,00**
	(di cui spese di spedizione € 25,01)	- semestrale	€	**90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:			
	(di cui spese di spedizione € 344,93)	- annuale	€	**780,00**
	(di cui spese di spedizione € 172,46)	- semestrale	€	**412,00**
Tipo F1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari con i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali:			
	(di cui spese di spedizione € 234,45)	- annuale	€	**652,00**
	(di cui spese di spedizione € 117,22)	- semestrale	€	**342,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A, A1, F, F1 comprende gli indici mensili
Integrando con la somma di € **80,00** *il versamento relativo al tipo di abbonamento alla* Gazzetta Ufficiale - *parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice Repertorio Annuale Cronologico per materie anno 2005.*

BOLLETTINO DELLE ESTRAZIONI

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **88,00**

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizion e)

Prezzi di vendita:		
serie generale	€	1,00
serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€	1,50
supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
fascicolo Bollettino Estrazioni, ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€	6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II (inserzioni)

Abbonamento annuo *(di cui spese di spedizione € 120,00)*		€	**320,00**
Abbonamento semestrale *(di cui spese di spedizione € 60,00)*		€	**185,00**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione)	€ 1,00		

I.V.A. 20% inclusa

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo		€	**190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni		€	**180,00**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€ 18,00		

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste.

N.B. - Gli abbonamenti annui decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre, i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno e dal 1° luglio al 31 dicembre.

Restano confermati gli sconti in uso applicati ai soli costi di abbonamento

ABBONAMENTI UFFICI STATALI
Resta confermata la riduzione del 52% applicata sul solo costo di abbonamento

* tariffe postali di cui al Decreto 13 novembre 2002 (G.U. n. 289/2002) e D.P.C.M. 27 novembre 2002 n. 294 (G.U. 1/2003) per soggetti iscritti al R.O.C.